

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

N°

234

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 25 Avril 1907, à 1 heure

PAR

Jean MAUMUS

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Les Altérations Nucléaires

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

SUR

La Mort de la Cellule

Président : M. CORNIL, *professeur*

Juges { MM. POIRIER, *professeur*
BEZANÇON (FERNAND), *agrégé*
MARION, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1907

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907

THÈSE

N°

234

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 25 Avril 1907, à 1 heure

PAR

Jean MAUMUS

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Les Altérations Nucléaires

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

SUR

La Mort de la Cellule

Président : M. CORNIL, professeur

Juges { MM. POIRIER, professeur
BEZANÇON (FERNAND), agrégé
MARION, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15, RUE RACINE, 15

1907



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. DEBOVE
Professeurs		MM.
Anatomie.....		POIRIER
Physiologie.....		CH. RICHET
Physique médicale.....		GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.....		GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD
Pathologie médicale.....	}	HUTINEL
		BRISSAUD
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....		CORNIL
Histologie.....		MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils.....		SEGOND
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET
Thérapeutique.....		GILBERT
Hygiène.....		CHANTEMESSE
Médecine légale.....		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		DEJERINE
Pathologie expérimentale et comparée.....		ROGER
	}	HAYEM
Clinique médicale.....		DIEULAFOY
		DEBOVE
		LANDOUZY
		GRANCHER
Maladies des enfants.....		JOFFROY
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....		LE DENTU
	}	TERRIER
Clinique chirurgicale.....		BERGEN
		RECLUS
		DE LAPPERSONNE
Clinique ophtalmologique.....		ALBARRAN
Clinique des maladies des voies urinaires.....		N...
Clinique d'accouchements.....	}	PINARD
		POZZI
Clinique gynécologique.....		KIRMISSON
Clinique chirurgicale infantile.....		ALBERT ROBIN
Clinique thérapeutique.....		

Agrévés en exercice.

MM.

AUVRAY	DESGREZ	LEGRY	PROUST
BALTHAZARD	DUPRE	LEGUEU	RENON
BRANCA	DUVAL	LEPAGE	RICHAUD
BEZANÇON	FAURE	MACAIGNE	RIEFEL, chef
BRINDEAU	GOSSET	MAILLARD	des travaux anat.
BROCA (André)	GOUGET	MARION	TEISSIER
CARNOT	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CLAUDE	LABBE	MERY	VAAQUEZ
CUNEO	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH
DEMLIN	LAUNOIS	POTOCKI	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE D^r M. LETULLE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER

Chirurgien de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MESSIEURS LES DOCTEURS

DOLÉRIS, BARTH,
CHAMPETIER DE RIBES, MICHON, VEAU

A MES CHERS PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance.

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ
DE LEURS CONSEILS

A MESSIEURS LES DOCTEURS

LEMIÈRE, HALBRON, VERLIAC,
DENÉCHAU, BURGAUD, LOUSTE, CHIRIÉ
HERBINET, CHÉNIER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORNIL

Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

LES Altérations Nucléaires

(Contribution à l'Etude sur la Mort de la Cellule)

AVANT-PROPOS

§ I. — Introduction

Chez le Métazoaire le plus inférieur, comme aussi chez l'animal le plus élevé en organisation, les tissus et les organes n'étant que des composés cellulaires, les modifications consistent, en dernière analyse, en des altérations de la cellule et de ses dérivés.

La pathologie cellulaire est donc le point de départ de toute connaissance générale des processus pathologiques. C'est, du reste, le sentiment de Virchow : « Tout processus pathologique, dit-il, a pour base les modifications anatomiques des cellules et de leurs dérivés. Connaître la cellule équivaut à pénétrer dans le secret de la vie normale et pathologique. »

Mais, toute cellule comprend deux éléments essentiels : protoplasma et noyau sur lesquels retentissent les phénomènes morbides. Certes, je n'ai pas l'intention de refaire ici leur histoire : qu'il me soit, toutefois, permis de rappeler que c'est au physicien anglais Robert Hooke que revient l'honneur d'avoir découvert ou plutôt entrevu la cellule, en examinant en 1665 une petite tranche de liège. Ce fut seulement quelques années après que Nehemia Grew (1672) et Marcello Malpighi (1675) saisirent toute la portée de la découverte de Hooke.

En réalité, pendant le premier quart du xix^e siècle, les naturalistes étaient bien arrivés à se faire une idée exacte de l'importance de la cellule au point de vue morphologique et physiologique, mais ils ne savaient à peu près rien sur sa constitution, toute leur attention s'étant portée sur ses parois membranueuses.

En 1831, Robert Brown découvre le noyau dans l'épiderme des Orchidées et cinq ans plus tard, Valentin décrit ce même élément dans les cellules de la conjonctive.

Désormais en possession des éléments constitutifs de la cellule, les histologistes se rendirent compte bien vite qu'elle était le siège d'une série de transformations dont ils suivirent les phases sous le microscope, et ils n'eurent pas de peine à constater que de même que tout être vivant, elle avait une durée limitée. Nous savons, en effet, qu'après avoir atteint l'apogée de la manifestation de ses forces vitales,

elle vieillit, dépérit et finit par mourir. C'est le cycle de cette évolution que la biologie cellulaire s'efforce de découvrir par l'examen attentif des modifications du protoplasma et du noyau. Quant à moi, j'ai fait plutôt porter mes observations sur le noyau, et tout particulièrement sur les altérations pathologiques du filament chromatique. C'est le résultat de ces recherches que j'ai l'honneur de soumettre à la Faculté de Médecine de Paris, pour en obtenir le grade de Docteur.

Mais auparavant, j'ai un devoir à remplir : celui d'adresser mes remerciements à tous ceux qui furent mes Maîtres, à tous ceux qui m'ont soutenu de leurs encouragements et aidé de leurs conseils.

Je les adresse tout d'abord au D^r M. Letulle, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, médecin de l'hôpital Boucicaut, qui a toujours été si bienveillant à mon égard et qui m'a permis de faire si souvent appel à la haute autorité de son expérience et à la sûreté de ses connaissances histologiques. En m'autorisant à travailler dans son laboratoire et à m'initier dans son service aux secrets de l'art médical, il m'a permis de mener à bonne fin l'ensemble de mes études, et il m'est agréable de lui rappeler avec quelle extrême obligeance il m'a aplani les difficultés du début.

Avec une bonne grâce exquise, les internes qui se sont succédé dans son service de 1904 à 1906, les D^{rs} A. Lemièrre, P. Halbron, H. Verliac, ont bien voulu être mes premiers Maîtres et, me traitant plutôt

en ami qu'en élève, ils n'ont pas hésité à abaisser le niveau de leurs explications toujours si méthodiques pour les mettre à la portée de mon inexpérience.

Je garderai un précieux souvenir du stage que j'ai fait à l'hôpital des Enfants-Malades dans le service du Dr Méry. Grâce à l'amabilité de ses internes, D. Denéchau et V. Burgaud, dont j'ai pu apprécier maintes fois la sûreté de diagnostic et la très grande habileté clinique, j'ai pu y étudier en détail les diverses maladies de l'enfance et y faire d'intéressantes et utiles observations.

En acceptant de présider ma thèse, M. le professeur Cornil, dont les travaux d'anatomie pathologique et d'histologie sont la gloire de la science française, me fait un honneur dont je sens tout le prix et pour lequel je lui adresse mes remerciements les plus sincères et les plus respectueux.

Je manquerais à tous mes devoirs si je ne les offrais pas également au professeur E. Perrier, qui depuis déjà de longues années me permet de travailler dans son laboratoire d'Anatomie comparée et d'y poursuivre mes recherches, ainsi qu'au professeur J. Chatin, jadis mon Maître à la Sorbonne, qui a examiné mon travail avec sa bienveillance accoutumée et dont l'accueil toujours si sympathique a été pour moi le plus précieux des encouragements. Je n'hésite pas à déclarer que le meilleur de mon étude est le résultat de ses bons conseils.

Avant d'aborder mon sujet, il m'a paru utile de donner un court aperçu du rôle et de la consti-

tution normale du noyau telle que nous la connaissons aujourd'hui, d'après les dernières recherches cytologiques. De cette façon, je ne courrai pas risque d'employer au cours de mon étude, des termes dont le sens n'aura pas été tout d'abord rigoureusement précisé.

§ 2. — **Généralités sur le rôle et la constitution du noyau**

Il semble bien acquis, aujourd'hui, que chacun des deux éléments qui entrent dans la composition de la cellule a un rôle biologique spécial. Les classiques recherches des premiers cytologistes, parmi lesquels je nommerai Dujardin et Max Schultze tendaient à présenter le protoplasma comme le substratum de toutes les activités vitales. Du noyau, l'ancienne théorie cellulaire ne savait que faire ; car, comme on voyait se dérouler dans le protoplasma tous les phénomènes vitaux perceptibles, on considérait le noyau comme accessoire et on ne s'occupait pas autrement de lui.

Dans ces derniers temps, la conception primitive du rôle prépondérant du protoplasma dans la cellule fut supplantée par la conception inverse de la prédominance du noyau, après qu'on eût trouvé que ce dernier subit de profondes modifications dans la reproduction de la cellule par segmentation et dans la fécondation de l'œuf, tandis que le protoplasma

semble rester au repos et on admit désormais que le noyau représentait le substratum essentiel de la vie cellulaire, tandis que le protoplasma ne jouait qu'un rôle accessoire. En d'autres termes, ce que dans l'ancienne théorie cellulaire on attribuait exclusivement au protoplasma, on l'attribue dans la nouvelle théorie uniquement au noyau et ce n'est que dans ces dernières années qu'une saine réaction a commencé à se produire contre ce revirement exagéré. Toutefois, l'idée que le noyau joue dans la cellule un rôle prépondérant a pris à notre époque une assez large extension et a été exposée sous différentes formes. C'est surtout en ce qui concerne les modifications si complexes présentées par le noyau dans les phénomènes de la fécondation et de la segmentation de l'ovule que cette opinion a gagné du terrain. D'après Weismann, Hertwig, Boveri, le noyau serait le porteur de la « substance héréditaire », et l'hérédité ne se produirait que par la transmission de certaines substances du noyau aux descendants, tandis que le protoplasma ne contiendrait aucune substance nécessaire à la transmission héréditaire. Cette conception du rôle du noyau fut celle de Werworn qui l'exposa dans un ouvrage dont je viens de résumer les premières lignes. Ce fut également celle de Cl. Bernard qui plaçait dans le cytoplasma le siège des phénomènes de dépense vitale et réservait au noyau le pouvoir de synthèse organique. « Il semble, disait-il, que la cellule qui a perdu son noyau soit stérilisée au point de vue de la génération,

c'est-à-dire de la synthèse morphologique et qu'elle le soit aussi au point de vue de la synthèse chimique : car elle cesse de produire des principes immédiats et ne peut guère qu'oxyder et détruire ceux qui s'y étaient accumulés par une élaboration antérieure du noyau. Il semble donc que le noyau soit le germe de nutrition de la cellule : il attire autour de lui et élabore les matériaux nutritifs. »

Au point de vue histologique, on peut poser en règle générale que dans la cellule normale, le cytoplasma est acidophile ; tandis que le noyau est constamment basophile. Pour mettre ce dernier nettement en évidence, il faut, d'après les conseils de F. Henneguy s'adresser à la glande salivaire de la larve du *Chironomus*, ou ver rouge de vase. On aperçoit d'abord une membrane périphérique de nature albuminoïde qui sépare le noyau du protoplasma environnant. Elle est tantôt colorable et tantôt non colorable. Van Beneden incline à croire que cette partie du noyau est formée d'une substance incolore qui peut s'imbiber de chromatine, mais qui, aussi, au moment de la division, peut en être complètement dépourvue. C'est l'amphipyrrine de Schwarz.

A l'intérieur de la membrane, se trouve un coridon pelotonné sur lui-même, donnant l'illusion d'un réseau, parce que d'une part il présente des renflements sur son trajet et que d'autre part il se croise en tous sens en revenant sur lui-même. C'est le boyau nucléinien de Carnoy, le filament chromatique des histologistes actuels. D'après Schwarz, le filament

chromatique comprend : 1^o la linine qui représente la matière constitutive des filaments et qui fixe les couleurs acides : 2^o les grains de chromatine qu'on aperçoit aux divers renflements, placés habituellement bout à bout en grains de chapelet et qui, seuls, prennent les colorants basiques. Nous sommes mal fixés sur la constitution de cette chromatine. On sait, toutefois, qu'elle est soluble dans tous les sels neutres, dans les phosphates, dans l'eau de chaux, les chromates alcalins.

La plupart des noyaux possèdent, en outre, en proportion plus ou moins abondante, une substance albuminoïde liquide, le suc nucléaire, correspondant à la lanthanine de Heidenhain, coagulable par les réactifs et colorable par certaines couleurs d'aniline.

Enfin, le noyau renferme presque toujours un ou plusieurs petits corpuscules sphériques ou ovoïdes, ayant parfois un aspect brillant et ne prenant que les couleurs acides : ce sont les nucléoles.

Henneguy a bien mis en évidence l'importance du noyau. Pour lui, toute cellule qui perd son noyau présente le caractère de la sénescence, c'est-à-dire qu'elle perd la faculté de se reproduire. Il en donne pour preuve les globules sanguins des Mammifères. On sait que ces globules chez l'embryon ont la constitution d'une véritable cellule, qu'ils possèdent un noyau et se divisent par voie indirecte. Chez les jeunes animaux et chez l'adulte, les globules sont dépourvus de noyau : ils sont cependant vivants, mais ont perdu la faculté de se reproduire. On peut donc les

considérer comme de vieux éléments cellulaires. Du reste, en étudiant les Infusoires, Gruber a parfaitement montré que chez Stentor, le sort des fragments de l'animal sectionné en deux parties dépendait de la présence ou de l'absence du noyau : le fragment nucléé seul guérissant de sa blessure et continuant à vivre.

Mais, parmi les divers éléments nucléiniens, tous n'ont pas une importance égale et il paraît bien accepté aujourd'hui que c'est à la chromatine qu'appartient le rôle le plus élevé.

Brassinsiste tout particulièrement sur l'importance de la chromatine comme matière nutritive de réserve emmagasinée dans la cellule. Pour lui la chromatine proviendrait de l'assimilation et du dépôt des matières nutritives. Cette manière de voir n'a pas été acceptée par tous les expérimentateurs. C'est ainsi que Balbiani et Korschelt en soumettant au jeûne prolongé des larves de Chironomus n'ont jamais vu diminuer chez elles la teneur en chromatine de leurs éléments si remarquables. Ce ne serait donc pas à l'inaction même prolongée qu'il faudrait attribuer la disparition du noyau. Mais si au lieu de s'adresser à des animaux inférieurs, on expérimente sur des Vertébrés (Batraciens, Reptiles, etc.), on constate, comme je l'ai moi-même observé, qu'une privation prolongée de nourriture avait son retentissement sur le noyau. Du reste, certains expérimentateurs, tels que Haberlandt et Korschelt lui-même ont remarqué que dans toutes les cellules, soit animales, soit végétales,

le noyau se portait toujours du côté où la nutrition était la plus active : observation qui semble corroborer sinon l'hypothèse de Brass, du moins celle qui admet que le noyau intervient dans tous les phénomènes de nutrition et d'activité formative.

C'est donc sur le filament chromatique que j'ai cru devoir faire porter mes recherches. Toutefois, avant d'étudier les phases diverses de son altération, il m'a paru intéressant de mettre au point la question en donnant un résumé rapide des principaux mémoires que j'ai consultés et qui ont trait à cette étude.

§ 3. — Historique

Les causes qui déterminent la mort physiologique de la cellule paraissent avoir préoccupé depuis longtemps les biologistes ; mais ce n'est que dans ces dernières années que l'attention des cytologistes a été attirée sur les altérations nucléaires qui accompagnent tout phénomène de dégénérescence cellulaire. L'honneur en est souvent rapporté à Flemming (1885) ; mais déjà, sept ans auparavant, Wiegert (1878) ayant examiné des lésions cellulaires consécutives à la diphtérie avait remarqué des grains de chromatine détachés du filament nucléaire et siégeant tantôt à l'intérieur du noyau et tantôt en dehors. Il les désigna sous le nom de « détritits » et pour Cohnheim, comme aussi pour Litten, la cause en est due à la destruction du noyau.

C'est sur la régression des follicules de Graaf dont l'ovule n'arrive pas à maturité que Flemming fit porter ses recherches. Le fait avait été signalé pour la première fois chez les Mammifères par Reinhardt (1847). Mais pendant longtemps on ne connut qu'un seul mode de régression, la dégénérescence graisseuse. Flemming décrivit un nouveau mode de dégénérescence des éléments folliculaires. Observant les cellules de la *granulosa*, il remarque que le réseau chromatique se condense en une masse compacte, les contours du noyau disparaissent et la substance chromatique se résout dans le protoplasma cellulaire en granulations plus ou moins irrégulières : enfin le corps cellulaire qui a diminué de volume se dissout dans le liquide folliculaire et les granulations chromatiques mises en liberté finissent elles-mêmes par disparaître. Ce processus de régression a reçu de Flemming le nom de chromatolyse.

En étudiant la spermatogénèse des Arthropodes, Gilson (1887) remarque aussi les modifications subies par la structure du noyau dont le contenu prend généralement une apparence homogène. Pour lui, cette modification peut se produire de plusieurs manières : soit par la fusion des éléments nucléiens, et alors la masse devient plus petite que la cavité nucléaire, soit par la dissolution de la nucléine dans le liquide nucléaire.

Avec Stolnikow (1887), des faits d'expérimentation interviennent. Il pratique la ligature des artères rénales et fait porter ses observations sur des cel-

lules épithéliales des tubuli contorti dont il a ainsi provoqué la dégénérescence. Il retrouve les faits décrits par Flemming et se croit autorisé à déclarer qu'il y a déchirement de la membrane du noyau.

Pour Demarbaix (1888), certaines cellules à myéloplaxes de la moelle osseuse du lapin présentent une très grande richesse en chromatine. Cette substance a même envahi le suc nucléaire et y est devenue assez abondante pour masquer la structure du noyau qui alors se colore d'une façon très intensive. Son opinion est qu'il ne s'agit que d'une altération cadavérique et que de pareils noyaux sont bien le résultat d'une dégénérescence.

Hermann (1888-1889), examinant les spermatocytes du testicule de la salamandre au moment de leur dégénérescence aperçoit la masse de chromatine criblée d'une série de petits vacuoles, « ce qui, dit-il, lui donne l'aspect d'un tissu fenêtré ». Mais, peu à peu, la masse se rétracte, prenant de moins en moins les couleurs basiques, et, finalement, émigre dans le protoplasma où elle se dissout assez rapidement.

Heidenhain (1888) fait porter son observation sur le même organe et son attention est attirée sur une série de petits renflements terminés par des disques marginaux de chromatine qui finissent par se détacher. Comme il a remarqué que le début de la division directe présente aussi un renflement nucléaire, il en conclut que la division amitotique et les phénomènes de dégénérescence nucléaire ont, au début, le même

processus biologique. Les fragments détachés de chromatine sont pour lui l'origine des noyaux secondaires.

Dans les lésions du foie et de la peau à la suite d'une contusion légère, Condorelli (1891) a pu observer quelques altérations nucléaires et il a été assez heureux pour suivre tous les stades jusqu'à la fragmentation complète des noyaux. Ce qui le frappa également, ce fut le changement assez appréciable de leur volume. — « Tantôt, dit-il, la masse nucléaire prend un volume plus considérable à la suite d'une sorte d'imbibition passive et, dans ce cas, son pouvoir de coloration est faible ; tantôt, au contraire, elle diminue tout d'abord de volume pour s'agrandir de nouveau au bout d'un certain temps. Mais alors l'intensité de coloration est en raison inverse du volume. »

Jusqu'à lui, la membrane nucléaire n'avait que médiocrement fixé l'attention. Condorelli, au contraire, jugea avec raison que son examen pouvait être fécond en enseignements. D'après lui, quand le noyau est petit, mais homogène, la membrane ne se distingue que difficilement, mais que la masse augmente de volume par l'action du suc nucléaire et, aussitôt, la membrane devient plus visible. Dans certains cas, où la chromatine rétractée vers le centre y forme une sorte de bloc, on voit de minces filaments rectilignes se détacher de sa masse et gagner la membrane. Bientôt les filaments deviennent

sinueux, plus épais, se réunissent et forment des agglomérations.

Dans son remarquable mémoire sur la dégénérescence des follicules de Graaf, Flemming n'avait observé la chromatolyse des cellules de la granulosa que dans les follicules contenant déjà du liquide. Schottländer (1891) montra que la présence du liquide folliculaire n'était pas nécessaire à la production de la chromatolyse et il étendit les observations de Flemming aux ovaires du cobaye, du rat, de la souris, du chien et de la femme.

Pour Ziegler (1892), la nécrose du noyau se produit de deux façons. Tantôt des granulations se détachent de la masse nucléaire et viennent se dissoudre dans le protoplasma et tantôt le noyau perd son pouvoir de coloration et se dissout peu à peu jusqu'à disparition totale.

Dans une note à la Société de Biologie, ayant trait à un carcinome de la parotide, Thélohan (1893) a voulu rendre compte de certains faits, observés par lui, de dégénérescence cellulaire. Or, à propos des altérations du noyau, il déclare que tout noyau, en dégénérescence, présente un aspect plus homogène, qu'il se colore d'une façon plus diffuse et que la chromatine ne donne plus l'impression d'éléments figurés, mais semble se dissoudre dans le suc nucléaire. Bientôt les granulations chromatiques sont réduites à de petites masses réfringentes, se colorant alors vivement et uniformément par les couleurs d'aniline. Ces masses se fragmentent, subissent une sorte

de chromatolyse et les débris constituent au sein de la substance hyaline de petits amas de granulations vivement colorées.

S'inspirant des travaux antérieurs, Hertwig (1894) signale également les phénomènes de dégénérescence que subissent parfois les noyaux des cellules, probablement sous l'action d'influences nocives. Il a remarqué que c'est surtout dans les organes sexuels qu'on les rencontre, et il arrive souvent que des cellules germinatives isolées ou des groupes de cellules germinatives semblent s'atrophier avant d'avoir atteint leur complète maturité. Flemming et Hermann en avaient fait l'observation chez *Salamandra maculosa* ; Hertwig put constater le même fait chez *Ascaris Megalocephala*. La nucléine s'amasse en un noyau compact qui se caractérise par sa colorabilité intense et, autour du noyau, la quantité de protoplasma est beaucoup plus minime que dans les cellules germinatives normales.

En 1895, les *Archives de Virchow* s'enrichirent d'un mémoire très documenté sur la dégénérescence nucléaire dû à la collaboration de Schmaus et Albrecht. Bien que leurs expériences personnelles ne paraissent y tenir que peu de place, le travail des deux auteurs a le très grand mérite de rapporter les observations des cytologistes qui les avaient précédés et d'énumérer les diverses hypothèses qui s'étaient produites avant eux. J'avoue, toutefois, que la clarté de l'exposition aurait réclamé un peu plus d'ordre et de méthode. C'est là, pour la première

fois, que je trouve employés deux termes nouveaux s'appliquant à deux procédés différents de dégénérescence du noyau : la caryorhexie, pour désigner sa fragmentation, et la pycnose pour traduire la condensation du filament chromatique. En outre, la chromatolyse de Flemming devient pour eux la caryolyse.

Dans ses admirables leçons sur la cellule, Henneguy (1896), prenant particulièrement comme exemple l'atrésie des follicules de Graaf chez les Mammifères et quelques autres Vertébrés ne manque pas de passer en revue les différents processus dégénérateurs pouvant se montrer associés dans un même ovule et dans un même follicule, dégénérescence chromatolytique et grasseuse, dégénérescence grasseuse et hyaline. Bien qu'il n'ait pas tout spécialement en vue les altérations nucléaires, il a pu observer que tout fait de dégénérescence cellulaire avait son retentissement sur le noyau.

Arnold (1896), dont les recherches ont plutôt porté sur les cellules migratrices, admet deux modes de nécrose nucléaire. Dans certains cas, il constate une simple disparition du noyau sans que ce phénomène soit précédé du moindre symptôme d'altération du côté de la chromatine. Tout au plus, le noyau devient d'abord plus petit, plus clair et montre parfois des échancrures. D'autres fois, la nécrose nucléaire est annoncée par quelques modifications du côté de la chromatine. Celle-ci se condense en divers points du stroma nucléinien, présentant l'aspect de granula-

tions arrondies ou anguleuses, grandes ou minuscules et toujours intensivement colorées ; mais elles finissent par disparaître.

Une étude sur les ovocytes de premier ordre du *Prostheceræus vittatus* a amené Gérard (1901) à examiner certaines altérations nucléaires qu'il désigne sous le nom de noyaux en caryolyse. Ces noyaux renferment un élément nucléinien complètement modifié et anormal qui se présente sous l'aspect d'un amas condensé de substance nucléinienne. Il est difficile d'y reconnaître la trace d'un filament. Des espaces moins colorés et étroits qui se voient çà et là répandus dans la masse, séparent incomplètement les uns des autres de gros cordons courts et homogènes qui s'entrecroisent en tous sens et qui sont vivement colorés par l'hématoxyline. Avec nos connaissances actuelles, les noyaux en caryolyse de Gérard seraient plutôt des noyaux au premier stade de la pycnose. Du reste, après en avoir fait la description qu'on vient de lire, il sent le besoin de faire rentrer ces noyaux dans le groupe des noyaux en « caryolyse atypique » décrits par Von Winiwarter (1900) et il déclare que dans les cas qu'il a observés, le processus caryolytique atteignait le noyau à l'état quiescent et se passait exclusivement à l'intérieur de la vésicule germinative, la membrane nucléaire et le protoplasma restant intacts.

C'est par les procédés d'une dégénérescence cellulaire chromatolytique que Guieysse (1905) explique la régression de la queue chez les têtards des

Amphibiens anoures. Adoptant en cela les idées de Noetzel (1897), il déclare qu'en aucun cas il n'a vu intervenir le phénomène de la phagocytose si brillamment exposée et soutenue par Metchnikoff (1899) et dont j'ai pu cependant constater moi-même l'action dans la disparition du troisième cæcum des Oiseaux.

Pour Guieysse comme pour Noetzel, la régression du tissu conjonctif s'opère par le processus de la chromatolyse. Il a vu le noyau des cellules conjonctives se ramasser en boules compactes, très vivement colorées par les couleurs basiques : le protoplasma se condense autour de cette boule et le tout finit par s'émietter.

A propos des cellules de la peau, il n'a pas manqué d'observer que leur protoplasma offrait une production étrangère déjà décrite par Eberth et étudiée en détail sous le nom de boyaux chromatiques par Bataillon (1891) qui leur accorde une importance considérable dans la dégénérescence cellulaire.

Bataillon avait affirmé que ces corps sortaient du noyau et il les avait rapprochés d'une autre production qu'il avait nommée les balles chromatiques. Mais, pour Henneguy, les boyaux chromatiques ne sont que des filaments accolés à la membrane cellulaire. Le protoplasma subit une dégénérescence hyaline et se condense sous forme de filaments. Quant aux boules chromatiques, elles proviennent bien du noyau et ne sont que le résultat de la chromatolyse de cet élément. Dans les préparations

colorées par la safranine, les boyaux et les boules se colorent comme le noyau, en rouge foncé ; mais si l'on colore par la fuchsine acide et le bleu de méthylène, la chromatine du noyau et des boules prend une teinte bleue, tandis que les boyaux comme le protoplasma se colorent en rouge.

Guieysse signale un autre mode de dégénérescence nucléaire dont il emprunte la description à Noetzel. « Ce sont, dit-il, des noyaux plus gros que normalement et tout à fait pâles, n'ayant qu'une membrane peu nette, à l'intérieur de laquelle se trouve un contenu granuleux dans lequel on ne voit ni réseau chromatique ni nucléole. Quelquefois même, la membrane n'existe plus et la masse nucléaire ne s'aperçoit qu'avec de très forts grossissements. » Pour Guieysse ce procédé de dégénérescence est plus fréquent que la chromatolyse ordinaire.

En terminant cet aperçu rapide sur l'historique des altérations nucléaires, je signalerai les pages que leur ont consacrées Chantemesse et Podwyssotsky (1905) dans leur remarquable travail sur *Les Processus généraux*. Bien qu'ils paraissent plutôt s'être proposé de décrire la dégénérescence cellulaire, le fait des altérations du noyau a retenu leur attention et c'est avec le plus grand profit que j'ai lu le résumé qu'ils donnent sur les explications fournies par les auteurs qui les avaient précédés. Contrairement à Steinhaus ils déclarent que la dégénérescence graisseuse du noyau est très rare, mais que, par contre, on rencontre assez souvent une dégéné-

rescence vacuolaire. Ils sont également d'avis qu'il y a lieu de séparer de la chromatolyse ordinaire la désagrégation du noyau en fragments très nombreux et irréguliers et, à l'exemple de Schmaus et Albrecht ils proposent pour ce procédé le nom de caryorhexie.

La question des altérations nucléaires paraît être désormais à l'ordre du jour auprès des cytologistes et, déjà, elle a suscité un certain nombre de travaux qui n'ont pu trouver place dans ces pages. L'indication en sera donnée dans l'index bibliographique.

§ 4. — Technique

Le caractère distinctif des altérations nucléaires se tire de la réaction du noyau de la cellule lésée à l'égard de certains colorants et tout particulièrement de la safranine, de l'hématoxyline, de la thionine, du rouge-Magenta. Tant que la cellule conserve son intégrité, les noyaux fixent les substances colorantes basiques et l'on obtient alors une coloration particulière et différentielle de la substance chromatique du noyau, surtout si on a fait usage tout d'abord d'un bon fixateur. Au contraire, dans les cellules qui commencent à subir le phénomène de la dégénérescence, les noyaux perdent habituellement la faculté de fixer les matières colorantes ou, du moins, les fixent d'une façon diffuse, sauf toutefois dans les cas de condensation du filament chromatique.

Je ne passerai pas en revue l'ensemble des manipulations qui m'ont permis d'obtenir les coupes que j'ai examinées. Ce sont, d'ailleurs, toutes celles en usage dans la technique histologique. Je me contenterai seulement d'indiquer les fixateurs et les colorants que j'ai employés.

Fixateurs. — M'étant proposé d'étudier spécialement le noyau, j'ai éliminé le bichromate de potasse qui, employé seul, à l'état de solution aqueuse, peut être suffisant pour le protoplasma et pour l'étude des enclaves cytoplasmiques, mais est un mauvais fixateur pour le noyau dont il dissout en partie la chromatine ; j'ai préféré me servir des mélanges osmiques et, parmi ces derniers, j'ai fait porter mon choix sur les mélanges de Flemming et de Lindsay qui m'ont paru donner les meilleurs résultats pour l'observation des éléments nucléaires.

Colorants. — J'en ai essayé un très grand nombre. Mais ceux à qui je dois les lectures les plus nettes et à qui j'ai donné la préférence sont : la safranine, la thionine et le rouge-Magenta comme colorants nucléaires (ce dernier ayant toujours été employé après fixation par le mélange de Lindsay) ; — le lichtgrün, le mélange de Ramon y Cajal, les diverses éosines, le vert lumière, le Van Gieson comme colorants plasmatiques.

Je ferai cependant une mention spéciale de la méthode de Pianese qui donne toujours d'excellents résultats pour les noyaux pathologiques.

Je dois déclarer toutefois que je n'ai pas été un

esclave aveugle de la technique précédente. Dans bien des cas, ne fût-ce même que pour contrôler les résultats, je lui ai fait subir quelques modifications que j'indiquerai en exposant mes recherches.

§ 5. — Division

Si les altérations nucléaires paraissent offrir leur réalisation la plus complète et la plus typique dans les processus morbides, on les observe également dans des organes en pleine activité physiologique : aussi, les ai-je étudiées dans le tissu normal et dans les tissus pathologiques. J'ai essayé ensuite de les reproduire expérimentalement tout en faisant également porter mon attention sur l'action du parasitisme dans ces phénomènes de dégénérescence.

Pour donner à mon travail une portée plus générale j'ai cru utile de rappeler les altérations nucléaires déjà constatées chez les végétaux.

Je donnerai enfin un résumé de mon étude et tâcherai d'en dégager quelques conclusions.

Ce travail comprendra donc sept chapitres :

- Chapitre I. — Les altérations nucléaires dans le tissu normal ;
- Chapitre II. — Les altérations nucléaires dans le tissu pathologique ;
- Chapitre III. — Reproduction expérimentale des altérations nucléaires ;
- Chapitre IV. — Action du parasitisme ;

Chapitre V. — Les altérations nucléaires chez les
végétaux ;

Chapitre VI. — Résumé ;

Chapitre VII. — Conclusion.

CHAPITRE PREMIER

Les altérations du noyau dans le tissu normal

§ 1. — Généralités sur les altérations nucléaires

Bien que les phénomènes de dégénérescence nucléaire s'observent surtout dans les tissus pathologiques, ce serait une erreur de croire que les tissus normaux soient à l'abri de toute modification et de toute altération. On sait, en effet, que de même que tout être vivant, la cellule a une durée limitée et qu'après avoir atteint l'apogée de la manifestation de ses forces vitales, elle vieillit, dépérit et finit par mourir.

Il est évident que chacun des stades du cycle cellulaire doit avoir son retentissement sur le noyau et qu'en particulier les phénomènes de sénescence et de mort doivent se traduire par une série d'altérations nucléaires.

Dans le tissu pathologique plus propice que tout

autre à ce genre d'études, j'ai été amené à constater avec Henneguy, Schmaus, le professeur Chantemesse et les différents auteurs qui se sont occupés de la question et à qui j'ai fait de nombreux emprunts, cinq types principaux d'altérations du noyau :

- 1° Sa disparition simple ;
- 2° Sa disparition avec sectionnement préalable du filament chromatique ;
- 3° Sa fragmentation ;
- 4° Sa vacuolisation ;
- 5° Sa rétraction.

De ces cinq modes, ce sont surtout les deux premiers que l'on observe dans les tissus normaux. Mais avant d'en décrire les diverses phases, je crois utile de préciser le sens de certains termes que les cytologistes emploient trop souvent dans des acceptions différentes.

Parfois des cellules perdent leur noyau sans que ce phénomène paraisse précédé d'une altération bien nette du filament chromatique, comme on peut le remarquer pour les globules rouges des Mammifères. J'appelle ce mode d'altération, la disparition simple du noyau.

Mais, habituellement, la perte du noyau est précédée du sectionnement du réseau chromatique en particules plus ou moins ténues qui finissent, elles aussi, par disparaître. C'est ce mode d'altération que Flemming et beaucoup d'autres auteurs désignent sous le nom de chromatolyse. Peut-être serait-il préférable d'appliquer à ce phénomène de dégénéres-

cence le terme de caryolyse et de réserver le nom de chromatolyse au phénomène d'activité vitale qui accompagne la division mitotique du noyau et qui se traduit aussi par un sectionnement du filament chromatique.

Les autres modes d'altération ne s'observent guère que dans les tissus pathologiques.

Le terme de fragmentation désigne plutôt un éclatement du noyau, sorte de mort violente provoquée souvent par des toxines qui paraissent affecter tout spécialement les corps cellulaires. A l'exemple de Schmaus, je donnerai à ce phénomène le nom de caryorhexie, dont l'étymologie justifie la justesse et qui a également été proposé par le professeur Chantemesse.

Le terme de vacuolisation caractérise suffisamment le phénomène observé pour qu'il soit nécessaire d'en donner une explication.

La rétraction du noyau constatée par un nombre moins élevé de cytologistes paraît due plutôt à une sorte de pelotonnement du filament chromatique. Dans le mémoire de Schmaus, elle est désignée sous le nom de pycnose. C'est le terme adopté par les histologistes actuels. C'est également celui dont je me servirai moi-même.

En résumé quand on étudie la dégénérescence nucléaire, on peut se trouver en présence de cinq cas, constituant autant de phénomènes d'altération du noyau :

1° Des phénomènes de disparition simple ;

- 2° Des phénomènes de caryolyse ;
- 3° Des phénomènes de caryorhexie ;
- 4° Des phénomènes de vacuolisation ;
- 5° Des phénomènes de pycnose.

§ 2. — Disparition simple du noyau

Les globules rouges des Mammifères présentent un excellent exemple de disparition simple du noyau. On sait que chez l'embryon, ces globules ont la constitution d'une véritable cellule, qu'ils possèdent un noyau et se divisent par voie indirecte. Mais, chez le jeune animal et chez l'adulte, les globules sont, habituellement, dépourvus de noyau. Relativement à sa disparition on se trouve en présence de deux opinions différentes, si du moins on laisse de côté celle de Brandt et de Böttcher qui prétendent que le noyau persiste dans le globule sanguin et qu'on peut le mettre en évidence par l'emploi de certains réactifs qui, du reste, ne donnent des résultats affirmatifs qu'entre leurs mains.

La première opinion soutenue par Kœlliker, Neumann, Löwit, Cuenot et sur laquelle un travail récent de Jolly a de nouveau attiré l'attention, prétend que la disparition du noyau se fait par caryolyse : le filament chromatique perdant sa régularité de distribution et étant remplacé par des amas de chromatine qui se désagrègent peu à peu en de très fines granulations chromatiques qui finissent par se dissoudre et disparaître dans le corps de

la cellule. Malgré la très grande autorité des promoteurs d'une telle théorie, j'avoue n'avoir jamais, dans ce cas, observé toute cette série d'altérations du réseau chromatique.

D'après la seconde opinion, le noyau est simplement expulsé du globule sanguin suivant un procédé inconnu et pour des raisons qui nous échappent. Cette hypothèse émise pour la première fois par Bizzozero et Rindfleisch a été ensuite confirmée par nombre d'observateurs, Howel, Van der Stricht, Dominici. C'est celle à laquelle je me rallie et je dois déclarer que Dominici m'a fait l'amitié de me montrer des préparations très belles où les différents stades de l'expulsion du noyau pouvaient être suivis sans qu'il y eût la moindre altération du filament chromatique.

Les destinées ultérieures des noyaux sortis des érythroblastes ont préoccupé les cytologistes et il est admis aujourd'hui que ces noyaux peuvent subir une disparition extracellulaire au sein du plasma sanguin ou une résorption intracellulaire au sein du protoplasma des cellules phagocytaires.

Howel insiste tout particulièrement sur cette dissolution des noyaux libres au sein du plasma sanguin et, pour lui, le fibrinogène du sang devrait son origine aux noyaux sortis des globules rouges. Ce n'est malheureusement qu'une simple vue de l'esprit ; car aucune expérience concluante n'a été produite à cet égard.

Relativement aux formes régressives des leucocy-

tes dans le sang normal, je ne puis formuler d'opinion personnelle, au moins en ce qui concerne les Mammifères. N'ayant pas été assez heureux pour observer des phénomènes suffisamment nets de dégénérescence, je ne puis que citer sur ce sujet le travail de Mezincescu. Il a observé que le noyau des mononucléaires subissait une dégénérescence œdémateuse; puis, avait lieu un éclatement de la cellule, semant par ce moyen, ses granulations chromatophiles. « C'est ainsi, dit-il, que dès les premières phases, le noyau devient plus volumineux, le réseau chromatique plus évident et plus ténu sur certains points. A ce moment le corps cellulaire a déjà perdu ses contours précis. Peu à peu, le noyau devient plus pâle, aux contours irréguliers et moins nets et le réseau chromatique étale des prolongements sans limite précise, à peine teintés par des colorants nucléaires. »

Y a-t-il là des pseudo-altérations dues à un défaut de technique, comme le veut J. Jolly ? Je ne saurais le prétendre : mais la description précédente me paraît plutôt se rapporter à un tissu pathologique.

§ 3. — **Caryolyse**

Une autre forme de dégénérescence nucléaire que l'on trouve encore dans le tissu normal est représentée par la caryolyse. Pour l'observer, il faut s'adresser à des organes soumis à des modifications inc-

santes et tout spécialement à des glandes à fonctionnement intensif. Je signalerai en particulier les organes en régression, les phénomènes d'ovogénèse et de spermatogénèse, la fonte épithéliale des glandes sébacées et les phénomènes d'histolyse.

Organes en régression. — Les observations ont porté sur la régression de la queue chez les têtards des Amphibiens anoures, sur l'atrésie des follicules de Graaf et sur la disparition du troisième cæcum des Oiseaux.

Les études de Noetzel, Metchnikoff, Bataillon, Guieysse ont apporté une certaine clarté sur ce phénomène si complexe de la régression de la queue des Batraciens anoures. Il faut, de toute nécessité, que les cellules constitutives des tissus de l'appendice caudal disparaissent ou, du moins, se transforment. Mais, alors que pour Metchnikoff, la phagocytose suffit à expliquer le phénomène, Noetzel, Bataillon et Guieysse croient devoir faire intervenir la dégénérescence cellulaire caractérisée surtout par la caryolyse. J'ai analysé leurs travaux dans les pages consacrées à l'histoire de la question et je crois pouvoir résumer ainsi leurs conclusions : Les cellules appelées à disparaître présentent tout d'abord des symptômes d'altérations nucléaires. Habituellement, le noyau de ces cellules se condense en une boule compacte très vivement colorée par les colorants basiques (on a plutôt affaire ici à un phénomène de pycnose) : puis la masse se fragmente en nodules de

plus en plus fins qui ne tarderont pas à être dissous par l'action des sucs cellulaires ou plasmatiques.

Dans une étude antérieure, sur *Les cæcums des Oiseaux* j'ai examiné un organe assez peu connu que l'on trouve toujours sur l'animal jeune, mais qui disparaît chez l'adulte, sauf, toutefois, chez les Echassiers et chez les Palmipèdes et que j'ai nommé le troisième cæcum. La disparition de cet appendice qui n'est que le restant du canal vitellin, vestige de la vie embryonnaire, a retenu quelque temps mon attention et je crois pouvoir conclure qu'elle est due à un double phénomène : la caryolyse et la phagocytose. Le procédé de caryolyse, bien que rappelant celui qu'ont décrit Noetzel et Guieysse m'a paru cependant en différer quelque peu au moins dans les stades du début. Le noyau devient plus volumineux et prend un aspect ovalaire. Les colorants basiques sont fixés moins énergiquement et finalement, le réseau chromatique se résout en une infinité de petites granulations que j'ai rarement vues dépasser la membrane nucléaire. J'ai même vu des noyaux réduits à un simple contour granuleux représentant le restant de la membrane nucléaire.

Alors, intervient la phagocytose et on peut voir à ce stade, arriver de gros macrophages qui s'emparent des cellules en dégénérescence et contribuent ainsi à l'évacuation ou mieux, à la disparition des déchets.

La régression des follicules de Graaf des Mammifères a été observée par de nombreux histologistes et, particulièrement par Pflüger, Van Beneden, Flem-

ming et Henneguy qui en ont fait une description qui, jusqu'ici, est restée sans retouche. Pendant longtemps on n'avait connu qu'un seul mode de régression de l'ovule, la dégénérescence graisseuse ; mais Flemming, en 1885, observa que les cellules de la granulosa subissaient une série d'altérations nucléaires qu'il nomma la chromatolyse et qui ont été retrouvées par Henneguy chez les Oiseaux et les Reptiles, par Ruge chez les Amphibiens et par Barfurth chez les Poissons.

Ce mode de dégénérescence peut se résumer ainsi : le réseau chromatique du noyau se gonfle, les travées de ce réseau se resserrent de plus en plus, se soudent les unes aux autres et forment une masse plus ou moins régulière possédant des affinités pour les réactifs colorants basiques : puis, cette masse se fragmente en grains qui se dispersent dans le corps de la cellule qui ne tarde pas à disparaître, tandis que les grains qu'il renferme se dissolvent. Fait particulièrement intéressant, Flemming a observé dans l'ovule de certains Mammifères des follicules dont la granulosa était en pleine dégénérescence chromatique, présentant néanmoins des figures caryokinétiques qui ont été retrouvées d'ailleurs chez d'autres animaux. Henneguy en a conclu que les petites masses irrégulières issues de la chromatolyse de la vésicule germinative pouvaient se comporter comme un petit noyau et donner naissance à une figure caryodiérétique rudimentaire.

Ovogénèse. — Les travaux de Flemming ont servi

de guide aux histologistes qui sont venus après lui et qui n'ont pu que constater la justesse de ses observations. Dans ses recherches sur l'ovogénèse et l'organogénèse de l'ovaire des Mammifères, Winiwarter a aussi fixé son attention sur les dégénérescences nucléaires et il distingue deux variétés d'altérations caryolytiques ; la caryolyse typique et atypique.

Etudiant en particulier l'ovaire du lapin, il constate que les cellules dont le noyau est en caryolyse typique forment de véritables îlots de tissu en dégénérescence au milieu des éléments normaux de la zone corticale primitive : On voit que le noyau disparaît comme masse chromatique : pas de membrane nucléaire et pas de nucléole : mais seulement dispersés dans le corps protoplasmique, un nombre variable d'éléments en forme de bâtonnets courts, renflés aux extrémités et rétrécis dans leur partie moyenne. Parfois, on remarque au milieu d'un bâtonnet, une fine ligne claire transversale : dans ce cas, l'élément paraît formé de deux globules sombres très légèrement étirés, réunis par de la substance achromatique. Tous ces éléments sont toujours très colorés par la triple coloration (safranine, violet de gentiane, orange) : ils présentent une teinte rouge vif, éclatante, et une certaine réfringence qui ne se remarquent pas dans les noyaux en mitose avec lesquels ces noyaux en caryolyse pourraient être confondus. Même dans les préparations traitées uniquement par la safranine, ces éléments ont un éclat

et une réfringence qui les distinguent d'emblée des cellules normales voisines.

Pour Winiwarter, le caractère général des noyaux en caryolyse atypique est que le phénomène caryolytique se passe uniquement à l'intérieur du noyau dont la membrane est conservée intacte : le protoplasma, lui aussi, semble parfaitement normal. Dans quelques cellules, il s'agit d'un noyau où la chromatine subit la dégénérescence se traduisant par une fragmentation du cordon en petits tronçons plus ou moins longs et épais et des changements de coloration. Le plus souvent, la cavité nucléaire est remplie d'une quantité de petites masses plus ou moins étoilées et réunies entre elles par des filaments achromatiques. Enfin, dans d'autres cas, le noyau contient des masses plus globuleuses, isolées, le plus souvent accolées à la membrane nucléaire, tandis que le centre du noyau paraît vide.

Spermatogénèse. — Au cours de ses études sur l'évolution normale et l'involution du tube séminifère, Bouin semble s'être proposé de mieux approfondir la question des altérations nucléaires. Grâce à une excellente technique il a pu pousser assez loin ses recherches sur la dégénérescence des cellules au repos et en activité caryokinétique et dans un processus histo-physiologique où, jusqu'à lui, on n'avait guère décrit que le phénomène de la caryolyse, il observe la pycnose, la caryorhexie et la vacuolisation.

La caryolyse a pu être observée facilement et s'est

traduite par l'ensemble des phénomènes suivants : dissolution d'une partie ou de la totalité de la chromatine nucléaire ; imbibition du noyau et quelquefois du protoplasma. La chromatine peut perdre progressivement la propriété de fixer les matières colorantes basiques. Dans ces conditions, la chromatine se colore en rose, en violet noir, en violet gris, en orange après l'emploi de la triple coloration de Flemming. C'est là un phénomène de métachromasie.

Mais, parfois on assiste à une formation de boules chromatiques plus ou moins volumineuses aux dépens du réseau chromatique ; ces globules peuvent franchir les limites du noyau et se disperser dans le cytoplasma, s'amalgamer en blocs de formes variées, se rassembler à la face interne de la membrane nucléaire sous la forme d'un revêtement continu. Le réseau chromatique peut encore se décomposer en ses microsomes constitutifs. C'est le phénomène de la caryorhexie.

Bouin a également observé une rétraction et une confluence des travées chromatiques en une seule masse qui se colore en rouge vif par la safranine et dans la double coloration par la safranine et le violet de gentiane : c'est le phénomène de la pycnose.

Il a remarqué en outre l'apparition d'une ou plusieurs vacuoles dans le noyau. Les recherches de Bouin accompagnées de figures très démonstratives m'ont paru particulièrement intéressantes ; car elles nous font assister dans un tissu normal à des phéno-

mènes de dégénérescence qu'on ne trouve habituellement que dans les tissus pathologiques.

Fonte épithéliale des glandes sébacées. — On sait que depuis longtemps, Ranvier, a distingué deux sortes de glandes : les unes, mérocrines, dans lesquelles les cellules pour former le liquide de la sécrétion n'abandonnent qu'une partie de leur substance, celle qu'elles ont élaborée dans leur intérieur ; les autres, holocrines, dans lesquelles le produit de sécrétion est formé par les cellules tout entières arrivées au terme de leur évolution. Les glandes sébacées sont le type des glandes holocrines et Ranvier décrit ainsi leur destruction : « Les noyaux des cellules sébacées occupent le centre de ces cellules au lieu d'être refoulés à la périphérie comme dans les cellules muqueuses. L'hématoxyline les colore en bleu violacé. Ils sont sphériques, d'abord, mais à mesure que les gouttes de graisse en s'accumulant les compriment, ils deviennent anguleux, s'atrophient, se fragmentent et finissent par disparaître. Lorsqu'ils ont disparu, la cellule meurt, se désagrége pour former le sébum. »

Nous avons encore à faire ici à un phénomène de dégénérescence caryolytique présentant l'intérêt spécial d'être provoqué par une dégénérescence graisseuse.

La majorité des histologistes admet que les glandes mammaires peuvent être assimilées aux glandes sébacées. Mais Stricker, Langer et d'autres ne pensent pas que les cellules mammaires subissent une

fonte totale. Nissen pense que le noyau subit une dégénérescence caryolytique et abandonne la cellule avec une partie du protoplasma.

Histolyse. — Dans ses *Leçons sur la Cellule* Henneguy signale également un autre procédé de dégénérescence cellulaire qui joue un rôle très important dans le développement de certains animaux et qu'on désigne sous le nom d'histolyse. Metchnikoff, chez les Spongiaires, les larves d'Echinodermes et d'Amphibiens, Kowalevsky chez les larves d'Insectes ont montré que la destruction des éléments histologiques était produite par les cellules phagocytaires. En réalité, il faut ajouter à la phagocytose un autre fait de dégénérescence dont le noyau paraît être tout spécialement le siège et qui emprunte surtout les procédés de la caryolyse. Quant aux déchets ils deviendront une proie facile pour l'armée des macrophages.

La dégénérescence nucléaire a été nettement remarquée par J. Anglas dans ses observations sur la nymphose chez les guêpes où il a pu suivre tous les stades du développement dans la formation du tube digestif. Les cellules de l'épithélium larvaire s'étirent en massue, le noyau s'avance dans cette partie renflée et le calibre du tube digestif s'en trouve diminué. Peu à peu, ce noyau entre en caryolyse, ses contours s'effacent et il semble se dissoudre dans le protoplasma qui l'entoure.

Il fait la même constatation à propos de la régression des cellules du corps adipeux chez la nymphe

des Mellifères. Le protoplasma se résout en granules et le noyau, après s'être fragmenté, se dissout peu à peu. Pour lui, la dissolution du noyau et, en général, des cellules adipeuses est due, non à l'action des macrophages, mais plutôt à celle de certains éléments qu'il appelle les cellules excréto-sécrétrices du corps adipeux ou lyocytes et à la phagocytose de Metchnikoff, il oppose la lyocytose. Sans revenir sur les objections que cette manière de voir à provoquées, je crois, avec Mesnil, que les cellules excréto-sécrétrices n'ont aucune action digestive commençant par la dissolution du noyau, sur les cellules adipeuses voisines.

Les recherches de L. Terre sur l'histolyse du corps adipeux chez l'abeille l'ont amené à des conclusions un peu différentes de celles de J. Anglas. Il constate que la désagrégation du tissu s'accompagne d'une résolution du plasma cellulaire en un liquide au sein duquel nagent de nombreuses gouttelettes grasses de dimensions variables. Le noyau présente d'abord d'abondantes figures de division directe, puis, tous les signes caractéristiques de la caryolyse. A un stade plus avancé, la membrane cellulaire disparaît par dissolution, la cellule s'émiette en un amas de granules gras et le noyau, réduit à un boyau chromatique dense, baigne dans cette bouillie qui va servir d'aliment aux organes en voie d'édition. Chez la jeune abeille récemment éclos, on trouve d'abondantes granulations pigmentaires. L. Terre se demande s'il n'y a pas un lien entre la

régression de la chromatine et la formation du pigment.

Dans son travail sur les Mellifères solitaires, L.Sémichon a également abordé la question de l'évolution du noyau des cellules adipeuses et il observe dans ce dernier des modifications dans sa forme générale et dans son contenu. La forme du noyau est à peu près sphérique chez les jeunes larves où les globes n'ont pas encore apparus. A mesure que ces produits de réserve augmentent de nombre et de taille, le noyau devient plus ou moins allongé, puis irrégulier. Sémichon s'est demandé si cette forme épineuse, ramifiée ou allongée du noyau correspond à son expansion active, à sa compression passive ou seulement à la diminution de son contenu. Il est peu disposé à admettre la première hypothèse, car le noyau a acquis et garde cet aspect lorsque la cellule, pourvue de ses réserves, ne semble plus se modifier. Il y aurait donc là un phénomène de condensation pycnotique qui méritait d'être signalé.

Quant au contenu du noyau, l'auteur a vu se produire une série de modifications chez toutes les larves qu'il a examinées et ces changements correspondent à la formation des globes. L'activité nucléaire joue donc probablement un rôle dans l'élaboration des produits contenus dans le cytoplasma. Mais en élaborant ces produits, le noyau fragmente d'abord sa chromatine, puis, dans un stade plus avancé, se réduit à un petit volume, ne présentant plus que des signes de dégénérescence : une série de faces conca-

ves et une structure peu nette faisant songer à la pycnose.

Dans des recherches très récentes sur l'histolyse des muscles vibrateurs du vol, chez les reines des fourmis, Ch. Janet a pu observer que la musculature productrice des vibrations du vol, musculature qui constitue le plus volumineux de tous les organes du corps, mais qui ne fonctionne qu'une fois, pendant quelques heures, au cours d'une existence d'une dizaine d'années, disparaît complètement après le vol nuptial et se trouve remplacée ultérieurement par des colonnettes d'adipocytes.

Après une étude minutieuse de la dégénérescence de cette musculature chez la reine de *Lasius niger*, il croit pouvoir conclure qu'elle se produit absolument par les seuls procédés de la caryolyse et sans aucune intervention de phagocytose.

Le résultat de cette histolyse est un enrichissement très considérable du sang.

Le début de l'histolyse se traduit par une altération de fibrilles qui perdent leur netteté. Ensuite, le plus souvent, elles se contractent, deviennent onduleuses, s'égrènent en éléments correspondant à leur cloisonnement et finissent par devenir indistinctes. Elles sont alors fusionnées en un magma dans lequel la chromatine des noyaux musculaires se trouve fragmentée en grains fortement colorables par l'hématoxyline.

Ce magma se dissout peu à peu par sa surface et

se découpe en petites masses, parfois bien ovoïdes, souvent irrégulières et corrodées.

Quant aux enveloppes des faisceaux, elles sont respectées par l'histolyse et se retrouvent longtemps après la disparition complète des muscles.

Ch. Janet observe qu'au cours de la dégénérescence, c'est-à-dire depuis le moment où le muscle est encore intact jusqu'à celui où il n'en reste plus d'autre trace que les enveloppes de ses faisceaux, il n'y a certainement aucune phagocytose, c'est-à-dire aucun englobement par un leucocyte amiboïde, de particules solides du muscle en histolyse.

En résumé, au cours des phénomènes d'histolyse, le procédé le plus habituel de la dégénérescence nucléaire est la caryolyse. Il serait injuste toutefois de supprimer complètement la phagocytose dont j'ai pu constater les effets joints à ceux de la caryolyse dans la disparition du troisième cæcum des Oiseaux.

CHAPITRE II

Les altérations du noyau dans les tissus pathologiques

Le cytologiste qui veut observer l'ensemble des faits qui constituent les altérations nucléaires doit faire porter ses recherches sur les tissus pathologiques, qui offrent un excellent sujet d'étude où l'on peut suivre pour ainsi dire pas à pas les cinq modes indiqués plus haut et d'après lesquels peuvent se produire les divers phénomènes de dégénérescence.

Bien qu'il soit parfois possible de les trouver tous réunis dans un seul et même tissu, j'ai préféré examiner pour chaque mode d'altération celui qui m'a paru en être plus spécialement le siège.

§ 1. — Disparition simple du noyau

Je continuerai à appliquer à ce mode de dégénérescence le sens que je lui ai attribué dans les explications que j'en ai données à propos du tissu nor-

mal. Certes, la disparition du noyau me paraît être le terme final de toute altération nucléaire ; mais il est des cas où cette disparition semble se produire sans modification appréciable du côté du réseau chromatique.

Dans des recherches sur certains caractères histologiques de la rage, Babès a observé des lésions dans les cellules de la substance grise qui entoure le canal cérébro-spinal et dans les noyaux moteurs du bulbe et de la moelle. Les lésions des cellules nerveuses de ces régions lui ont paru caractéristiques et elles consistent souvent dans une dégénérescence vacuolaire du côté du protoplasma avec parfois disparition du réseau chromatique du noyau et du noyau en entier, sans que ce phénomène paraisse précédé d'altérations du filament chromatique.

La disparition des noyaux cellulaires est habituelle dans la gangrène sèche (Chantemesse et Podwysotsky). D'après ces auteurs, la substance nucléaire est en quelque sorte dissoute et il devient impossible de la colorer. Mais, pour que cette disparition s'effectue, il faut que le tissu gangréné reste au sein de l'organisme et qu'il puisse y subir l'imbibition des sucres plasmatiques. Au moment de la mort de la cellule, son noyau se colore encore et ce n'est que plusieurs heures ou même quelquefois quinze jours plus tard que les noyaux disparaissent. Donc, un tissu mort pris sur le cadavre, peut, longtemps avant le début de la putréfaction, conserver intacte la colorabilité des noyaux cellulaires. Du reste, un

grand nombre d'organes prélevés sur des sujets d'autopsie après vingt-quatre heures et même quarante-huit heures permettent encore d'obtenir des coupes histologiques fort nettes où bien des détails de la cellule et en particulier du noyau peuvent encore être observés. Mais qu'on soumette ce tissu à l'action du plasma sanguin en l'insérant dans la cavité abdominale d'un animal, comme l'ont fait Kraus et Goldmann et on assistera à une disparition rapide des noyaux, commençant tout d'abord par la périphérie, pour gagner peu à peu tout le fragment.

On doit à Kraus une remarque d'un très vif intérêt, pour indiquer ce que devient la chromatine. Pour lui, elle diffuse à travers la membrane nucléaire et se répand dans le protoplasma. Il en donne pour preuve que ce dernier a une affinité de plus en plus grande pour les colorants basiques et il arrive même un moment où tous les éléments cellulaires présentent la même teinte.

D'ailleurs, la faible stabilité de la chromatine dans les cellules mortes est un fait très connu et les histologistes savent que le contact d'une solution saline voisine de la composition du sérum sanguin suffit pour la faire disparaître. Ainsi, d'après Arnheim, l'immersion dans une éprouvette contenant de l'eau salée, d'un fragment de tissu arraché d'un corps vivant, amène en peu de temps (douze à quarante-huit heures) la dissolution des noyaux.

Mais c'est surtout dans les tissus à dégénérescence adipeuse que les altérations nucléaires sont intéres-

santes à suivre. Tout d'abord, quand les gouttelettes grasses envahissent la cellule, le noyau ne présente rien d'anormal ; mais à mesure que la masse graisseuse devient plus considérable, le noyau repoussé vers la périphérie prend peu à peu un aspect ovoïde pour aboutir ensuite à une forme allongée ou même parfois en fuseau. A un stade plus avancé, les filaments chromatiques se trouvent comprimés entre le globule gras et la membrane cellulaire, le noyau s'étire, prend une forme linéaire, en arc de cercle et vient s'appliquer contre la membrane cellulaire ou même faire corps avec elle. Ici, deux cas peuvent se produire : ou bien le filament nucléaire se fragmente linéairement et les graines de chromatine s'incorporent à la membrane cellulaire où ils apparaissent comme enchâssés, en attendant qu'ils soient résorbés : ou bien le filament nucléaire est rejeté hors de la cellule et occupe alors les espaces intercellulaires où il se dissoudra par l'action des liquides plasmatiques. La cellule n'est plus alors qu'une masse graisseuse sans protoplasma et sans noyau et si, par un artifice de préparation, on chasse la graisse, on n'aperçoit plus sous le microscope qu'une série de vacuoles offrant çà et là, dans leurs parois ou dans les espaces interstitiels quelques grains de chromatine, seuls restes du noyau primitif.

J'ai pu faire ces constatations dans un carcinome du sein où certaines portions respectées par le tissu néoplasique ont subi la dégénérescence graisseuse.

Je les ai faites également dans des coupes de foie

gras provenant d'autopsies ; mais je n'ai pas cru devoir étayer mes conclusions uniquement sur cette pièce où les altérations cadavériques, bien que paraissant réduites à leur minimum, ont pu également intervenir pour provoquer des phénomènes de dégénérescence nucléaire.

A la vérité, je dois avouer que cet ensemble de modifications subies par le noyau ne me paraît pas spécial aux tissus pathologiques ; car, même dans les tissus normaux surchargés de graisse, on aperçoit la plupart des altérations nucléaires que je viens de décrire. A cet égard, je signalerai l'organe graisseux de la base du cerveau de l'esturgeon dont quelques préparations fort bien réussies ont été mises gracieusement à ma disposition par M^{lle} A. Drzewina et où j'ai pu observer les processus de dégénérescence que j'ai remarqués dans le cas de carcinome du sein.

§ 2. — Caryolyse.

Ce mode d'altération nucléaire, que j'ai noté dans certains tissus normaux, s'observe très fréquemment dans les tissus pathologiques : je dirai même que c'est le mode le plus habituel de dégénérescence nucléaire de ce tissu. Il semble, toutefois, présenter sa réalisation la plus complète dans les organes où retentissent les maladies chroniques. Dans ces cas, en effet, il est facile d'observer une mort lente de la cellule et du noyau, s'accompagnant de la fonte progressive de la substance chromatiniennne en un amas

de particules rondes, brillantes et huileuses, appelées bientôt à disparaître. C'est la chromatolyse telle que la concevait Flemming et telle que la conçoivent les cytologistes de nos jours qui ont préféré adopter le terme de caryolyse.

Chantemesse et Podwyssotsky ont fait la remarque que la mort des globules blancs du sang, la mortification cellulaire dans la dégénérescence kératique, colloïde et muqueuse, celle qui survient au milieu d'un infarctus hémorragique, dans les néoformations inflammatoires et, d'une manière générale, tous les cas de destruction non rapide de la cellule entraînaient la mort du noyau suivant le type de la caryolyse. Pour les auteurs que je viens de citer, il se produit une transformation chimique de la nucléine en une matière huileuse ; car les grains isolés de cette nouvelle substance ne sont ni anguleux ni irréguliers, mais conservent l'aspect de gouttes liquides. Ces grains se distinguent d'abord en dedans de la membrane du noyau et ce n'est qu'après la mort de ce dernier, qu'ils pénètrent librement dans le protoplasma cellulaire. Pour mettre en lumière ce mode de dégénérescence, il suffirait de reprendre l'expérience à la fois concluante et facile à réaliser de Chantemesse et Podwyssotsky. Ils introduisent sous la peau d'un lapin un morceau de moelle de sureau : deux jours plus tard, on le durcit et on pratique des coupes qu'on étudie au microscope. Les alvéoles du fragment de sureau sont remplies de leucocytes en état de mortification graduelle et de désagrégation caryolytique.

Je n'analyserai pas de nouveau le phénomène de la caryolyse ; car la description que j'en ai faite à l'occasion du tissu normal s'applique en tous points au tissu pathologique. Je me contenterai seulement de passer en revue quelques-uns des tissus où sa fréquence m'a paru plus grande et l'aspect des noyaux plus caractéristique.

Je signalerai tout d'abord le sang des Batraciens ou des Reptiles après un traumatisme grave ou en état de souffrance prolongée. Chez des crapauds soumis pendant de longs mois à un jeûne absolu et maintenus à la température du laboratoire, l'examen du sang m'a permis de faire au sujet du noyau, toute une série d'observations que je crois de nature à intéresser la cytologie. Par suite, probablement, de la perte de leur énergie vitale, les noyaux font plutôt appel aux procédés plus simples de la division directe, contrairement à ce qu'a observé Jolly dans le sang normal. Ils présentent, en outre, plusieurs modes de dégénérescence et, entre autres, la dégénérescence caryolytique. Toutefois, on n'observe que rarement la fragmentation du filament chromatique en granulation appelées à disparaître : j'ai plutôt remarqué une sorte de turgescence du réseau nucléien. Dans ce cas, la coloration y est diffuse et, à moins d'un mordencage par l'alun de potasse, un lavage même rapide à l'alcool chlorhydrique la fait disparaître. Le noyau devient alors volumineux et souvent de forme irrégulière. C'est là, à mon avis, un premier stade du processus caryolytique.

Mais c'est surtout dans des coupes provenant d'un carcinome du sein que j'ai pu observer les formes les plus remarquables de dégénérescence caryolytique. Certains noyaux sont au début de leur altération. Le filament chromatique est encore net ; mais déjà des sectionnements se produisent, séparant par des espaces clairs les grains de chromatine. Dans un stade plus avancé, les granulations chromatiques deviennent plus petites et s'isolent davantage les unes des autres. Enfin, dans un stade terminal relié naturellement au stade précédent par toute une série de lentes transitions, les grains de chromatine ont à peu près disparu du centre du noyau. Quelques-uns, toutefois, sont accolés à la membrane nucléaire qui apparaît alors très nettement à la limite interne du protoplasma. En faisant usage de la lumière oblique, il est toujours facile de mettre en évidence le réseau de linine qui, au bénéfice de la dissolution de la chromatine, semble avoir acquis une certaine affinité pour les colorants basiques, surtout si on a traité la coupe par la méthode de Pianese, qui m'a toujours donné de bons résultats pour les noyaux pathologiques.

Il serait facile de multiplier les exemples de tissus pathologiques où les noyaux présentent la dégénérescence caryolytique. Qu'il me suffise de citer le tissu d'inflammation et, tout particulièrement, les éléments lymphoïdes envahis par les macrophages. Dans de nombreuses coupes d'appendices, qui m'avaient été confiés après ablation pour en faire

l'étude, j'ai pu observer avec une très grande netteté, parmi tous les phénomènes de dégénérescence cellulaire, l'action caryolysante des cellules phagocytaires. La façon dont ces dernières se comportent à l'égard des cellules destinées à devenir leur proie, m'a permis de suivre dans l'ensemble de ses phases, le phénomène particulièrement intéressant de la phagocytose. A ne considérer que le noyau de la cellule englobée par les pseudopodes du macrophage, voici telles que j'ai pu les suivre sous le microscope, la suite des altérations caryolytiques que j'ai constatées. Tout d'abord, le noyau englobé ne paraît différer en rien des noyaux restés libres : même membrane nucléaire, mêmes filaments chromatiques. J'ai observé, toutefois, une coloration plus pâle en certains points, plus énergique dans d'autres. On n'a affaire encore qu'à un noyau un peu altéré et resté sur les confins de la cellule envahissante. Mais à mesure qu'il progresse vers le centre de la cellule phagocytaire, l'aspect change : les filaments chromatiques se divisent et les grains de chromatine tantôt petits et réduits à l'état de poussière, tantôt plus gros mais toujours arrondis en gouttelettes, viennent de préférence se ranger auprès de la membrane nucléaire. A la faveur de la lumière oblique, on voit encore à l'intérieur le réseau de linine. C'est sous cet aspect que la plupart des noyaux englobés se présentent. Mais en faisant varier la préparation et en examinant avec soin, on ne tarde pas à voir des noyaux complètement désagrégés : la

membrane nucléaire finit elle aussi par disparaître et l'élément nucléinien n'est plus représenté que par une sorte de fine poussière chromatinienne avec, parfois, quelques granulations plus grosses qui ne tarderont pas à s'émietter à leur tour, jusqu'à ce qu'enfin tout ait complètement disparu.

§ 2. — Caryorhexie

A la suite de mes recherches bibliographiques, j'ai pu me convaincre que ce mode particulier de dégénérescence nucléaire n'est guère en faveur auprès des cytologistes. La plupart le rejettent ou le confondent avec la chromatolyse de Flemming ou la caryolyse des histologistes de nos jours.

Toutefois, après le mémoire de Schmaus et Albrecht, après les observations antérieures de Wiegert et de Ziegler et surtout après un examen minutieux de certaines coupes de tissus pathologiques, il me paraît difficile de conserver sous le même vocable deux processus dégénératifs qui bien qu'aboutissant l'un et l'autre à la disparition des éléments chromatiniens, n'en ont pas moins une marche différente et une physionomie particulière.

On trouve parfois dans la masse protoplasmique des débris du noyau que Wiegert avait déjà observés en 1878 et qu'il nomma des « détritits ». Pour Cohnheim et Litten, ces fragments représentent une altération nucléaire. Ziegler les observe égale-

ment quelques années plus tard et leur attribue la même signification.

Les patientes recherches de Klebs ayant amené cet auteur à reconnaître un double processus dans la disparition du noyau, il n'hésite pas à déclarer que la dégénérescence de cet élément s'opère tantôt par caryolyse et tantôt par caryorhexie. Pour lui, la caryolyse se traduit par une dissolution de la chromatine précédée par une sorte de relâchement de son filament, tandis que dans la caryorhexie, des fragments de chromatine se détachent du noyau désagrégé et viennent se loger au sein du protoplasma. Avec Gaule et Stolnikow il est porté à croire qu'il y a tout d'abord un déchirement partiel ou total de la membrane nucléaire provoquant ainsi une extravasation facile des grains de chromatine. Il accepte, toutefois, que ce mode d'altération est surtout le résultat de certains poisons, déterminant une intoxication aiguë de l'organe mis en cause. La même observation a été faite par Chantemesse et Podwysotsky qui déclarent que la mort violente et très rapide de la cellule, quelle qu'en soit la cause, s'accompagne d'ordinaire de désagrégation des noyaux en fragments irréguliers nucléo-chromatiques. Ce serait une erreur, toutefois, de croire que ce phénomène de dégénérescence ne se trouve que dans les tissus succombant à une intoxication rapide et violente. Dans beaucoup de tumeurs malignes, il m'a été donné de constater ce genre d'altération.

Parmi les organes particulièrement favorables à

l'étude de la caryorhexie, je signalerai surtout le rein dont on aura au préalable ligaturé l'artère et, en procédant comme l'a fait Litten, c'est-à-dire en examinant l'organe après douze, vingt-quatre et quarante-huit heures et même après plusieurs jours, on peut mettre en évidence l'ensemble des faits qui caractérisent ce mode de dégénérescence. Il suffit, pour cela, d'observer les noyaux des cellules épithéliales qui tapissent les canaux contournés ou même les divers tubes de l'organe.

Mes observations ont surtout porté sur un carcinome du rein fixé au Flemming et coloré à la safranine.

A première vue, on pourrait croire à une simple altération caryolytique ; mais certaines particularités éloignent, à mon avis, ces phénomènes dégénératifs de la simple caryolyse. Ici, pas de turgescence des filaments chromatiques et pas de division linéaire du filament donnant aux grains de chromatine l'aspect d'une série de grains en chapelet.

Ce premier stade habituel de la caryolyse est plutôt remplacé ici par un stade de condensation du réseau chromatique : puis, survient une fragmentation irrégulière, une sorte d'éclatement du bloc chromatinien essaimant ses débris autour de lui et parfois même en dehors de la membrane nucléaire qui, dans ce mode de dégénérescence, disparaît toujours assez rapidement. Ce qui reste du bloc de chromatine constitue, tantôt au centre et tantôt à la périphérie du noyau, une masse opaque, parfois

irrégulière et toujours vivement colorée. Les fragments détachés ont aussi une coloration très énergique, mais qui va en s'atténuant à proportion qu'ils subissent le phénomène de la dissolution soit nucléaire, soit protoplasmique. Ce qui confirme mon opinion que l'on a affaire ici à un phénomène d'éclatement au lieu de la division lente d'un processus caryolytique, c'est que, à côté de noyaux uniquement représentés par une masse centrale de chromatine, à forme arrondie, fortement condensée et colorée, séparée de la membrane nucléaire par un espace absolument clair, on en observe d'autres dont le bloc chromatique offre des contours irréguliers, cet aspect coïncidant toujours, dans ce cas, avec la présence de fragments également irréguliers et anguleux.

Dans mon interprétation, j'attribue au premier noyau la signification d'un noyau condensé au repos, tandis que le second est au stade d'éclatement ou de caryorhexie.

C'est encore à une dégénérescence d'après les procédés de la caryorhexie que j'ai pu attribuer quelques altérations nucléaires que j'ai observées dans une préparation de lympho-sarcome de tissu cellulaire sous-cutané où, au milieu de phénomènes pycnotiques très nets, j'ai pu constater que quelques noyaux étaient en train de se fragmenter et de s'émietter en une fine poussière dont quelques grains ont déjà franchi la membrane nucléaire.

J'aurais pu donner de nombreux exemples de ce

mode de dégénérescence : ils trouveront leur place dans le paragraphe relatif à la reproduction expérimentale de la caryorhexie.

§ 4. — **Vacuolisation**

Ce mode d'altération nucléaire a été signalé par Hermann et par Podwyssotsky. Hermann l'a observé dans la dégénérescence des spermatocytes du testicule de la salamandre et il a constaté que parfois le noyau était envahi par une énorme vacuole. Mais, plus fréquemment, la masse de chromatine est comme criblée d'une infinité de petits trous et, dans ce cas, le pouvoir de colorabilité du noyau devient très faible.

Des vacuoles ont été également observées par Podwyssotsky dans le noyau des cellules hépatiques à la suite du diabète et de certaines cirrhoses. Au cours de ses recherches, il remarque que le glycogène se montre en abondance, non seulement dans la cellule, mais encore dans le noyau lui-même. Cela se voit dans les noyaux des cellules hépatiques dans le cas de diabète sucré. Ces noyaux présentent alors, assez souvent, l'aspect de la dégénérescence.

Schmaus et Albrecht signalent aussi des faits de vacuolisation dans les noyaux des cellules épithéliales des tubes du rein, après une simple ligature de trois heures de l'artère rénale.

Mais c'est surtout dans le sang des Ichthyopsidés

et des Reptiles que la vacuolisation des noyaux m'a paru revêtir les formes les plus nettes.

En examinant le sang des Ichthyopsidés, on aperçoit de loin en loin de grosses cellules à noyau très volumineux, de contour généralement ovalaire et qu'entoure un protoplasma peu abondant. Ce sont de gros mononucléaires dont quelques-uns présentent parfois une série de petites vacuoles. L'aspect de ces cellules est caractéristique et un examen même sommaire de la préparation, permet de les reconnaître au milieu de la masse des globules rouges à noyau fortement coloré et à protoplasma abondant.

Le phénomène de vacuolisation nucléaire est bien plus net si, au lieu de s'adresser à du sang normal, on observe le sang d'animaux qui ont souffert. J'ai conservé pendant de longs mois à la température du laboratoire, des Batraciens et des tortues qui ont été soumis à une privation complète de nourriture. Le sang, examiné après fixation par divers procédés (Flemming, Lindsay, chaleur, alcool-éther), m'a toujours permis d'observer de gros mononucléaires dont le noyau paraît criblé de vacuoles. Dans ce cas, les colorants basiques sont toujours faiblement retenus par les filaments chromatiques. Tout d'abord on n'aperçoit qu'une masse confuse de couleur pâle. Mais, si on prend un objectif puissant et qu'on fasse arriver la lumière oblique sur la préparation, on remarque toute une série de petites vacuoles, au contour nettement circulaire et paraissant irrégulièrement distribuées sur la surface nucléaire. Quel-

ques-unes paraissent enclavées sur la membrane : d'autres sont situées au centre même du noyau et m'ont paru résulter de la fusion de plusieurs petites vacuoles primitives.

Un autre exemple de vacuolisation nucléaire m'a été offert par des coupes pratiquées sur le foie d'un chien qui avait eu à supporter une injection de toluylendiamine dans le but de provoquer expérimentalement un ictère toxique avec dégénérescence cellulaire hépatique.

L'animal, déjà très malade, a été sacrifié et, à l'examen du foie, je n'ai pu observer qu'une stéatose assez faible. Par contre, les altérations nucléaires y sont assez caractéristiques. Habituellement, les noyaux y sont très volumineux. Quant au réseau chromatique, il subit une série de modifications dégénératives que j'ai pu rapporter à deux types principaux. Parfois la chromatine se caryolyse et les quelques granulations ayant échappé à la dissolution viennent s'accoler à la membrane nucléaire qu'elles finissent par traverser pour se répandre dans le cytoplasma. Alors, le centre du noyau est envahi par une grande vacuole qui n'a pour limite que le contour nucléaire. Dans d'autres cas, la chromatine se condense en un gros grain central, (rarement périphérique), envoyant des filaments mal colorés jusqu'à la membrane nucléaire, qui circonscrivent entre leurs mailles de nombreuses vacuoles.

On peut observer d'autres altérations et il n'est pas rare de tomber sur des noyaux dont la mem-

brane a disparu et qui ne sont plus représentés que par des fragments irréguliers et à aspect polygonal. Ces noyaux, après avoir traversé le stade de pycnose, ont subi la dégénérescence caryorhexique. Mais ce qui a surtout fixé mon attention et que j'ai tenu à signaler était le phénomène de la vacuolisation nucléaire.

§ 5. — Pycnose

Ce procédé de dégénérescence nucléaire ne se rencontre qu'assez rarement dans le tissu normal et les quelques observations auxquelles il a donné lieu me paraissent plutôt tenir à un défaut de technique, le noyau ayant subi la surcoloration, soit à cause de l'épaisseur des coupes, soit encore par suite d'un séjour trop prolongé dans le bain de paraffine et soit surtout par une sorte de calcination de la pièce oubliée dans un bain de paraffine qui a dépassé de plusieurs degrés son point de fusion.

Par contre, dans les tissus pathologiques et tout particulièrement dans le sang des Batraciens soumis à un jeûne prolongé, dans toute une variété de cancers, dans certaines dégénérescences cellulaires affectant tout particulièrement le protoplasma, la pycnose est fréquente.

Le noyau en train de devenir pycnotique, passe par une série de phases que Schmaus et Albrecht ont décrites avec un certain soin et dont ils ont donné des figures très démonstratives.

Bien que l'aspect du noyau en pycnose soit caractéristique et permette de le reconnaître de suite, j'ai rencontré dans mes préparations quelques variétés qu'il m'a paru intéressant de noter.

Un tel noyau est habituellement arrondi, présentant une forme sphérique plutôt qu'ovalaire, mais parfois une moitié disparaît complètement et on a alors une forme en demi-lune. Dans d'autres cas (et ils m'ont paru assez fréquents) une encoche régulière et profonde se produit sur son pourtour et il affecte alors l'aspect d'un croissant très délié aux extrémités terminées en pointe.

Le mémoire de Schmaus et Albrecht signale encore d'autres variétés. Quelques-uns sont segmentés, en boules irrégulières : d'autres présentent des vacuoles sur leur pourtour. Il y en a qui ont un aspect muriforme et parfois, dans ce dernier cas, des filaments normaux à la surface s'en détachent sur une portion de leur pourtour. Il en est dont la chromatine réunie en masse opaque dans la région centrale laisse échapper toute une série de légers filaments qui rayonnent de la portion périphérique jusqu'à la membrane nucléaire encore visible, quoique très faiblement. Entre les filaments on peut observer quelques grains de chromatine qui n'ont pas participé à la pycnose générale.

Je trouve même dans le mémoire de Schmaus l'indication de certains noyaux qui se sont divisés et dont les deux masses après s'être séparées ont subi isolément la dégénérescence pycnotique.

Mais quelle que soit la variété d'aspect des noyaux en pycnose, un caractère commun à tous est la propriété qu'ils ont de fixer de la façon la plus énergique les colorants basiques.

Il me reste désormais à signaler les divers cas où j'ai pu observer la pycnose avec le plus de netteté.

Dans le sang de Batraciens soumis à une privation prolongée de nourriture, il n'est pas rare de trouver au milieu de la préparation des corpuscules arrondis plus petits que les noyaux habituels des hématies normales et qui, à mon avis, représentent des noyaux en pycnose.

Les cellules qui présentent ce genre particulier de dégénérescence ont perdu leur protoplasma ou, du moins, n'en ont conservé qu'une faible proportion formant alors une mince couronne tout autour du noyau.

En outre, cet élément nucléaire est toujours arrondi et ne présente jamais la forme ovalaire classique qu'ont les noyaux des cellules normales. Dans ces dernières, les grains de chromatine, avec leur fin réseau de linine, se voient assez nettement tandis que dans les noyaux en dégénérescence pycnotique on n'aperçoit plus qu'un bloc de chromatine très opaque et toujours coloré de la façon la plus intensive.

J'ai également examiné le sang de certains Reptiles mis en état de souffrance : tortues, lézards, crocodiles ; mais ici, les phénomènes sont moins nets. Toutefois, le sang d'une tortue terrestre soumise à un jeûne de dix jours, m'a permis d'observer quelques

noyaux présentant des caractères de dégénérescence pycnotique.

Parmi les tumeurs malignes qui ont été l'objet de mes recherches, je signalerai tout particulièrement un lympho-sarcome du tissu cellulaire sous-cutané où j'avais pu déjà mettre en évidence de nombreux faits de caryolyse et de caryorhexie. J'ai pu également y observer un certain nombre de noyaux aux différents stades de la pycnose. Quelques-uns y ont la forme arrondie typique, où l'examen le plus attentif ne permet plus de distinguer la plus petite anse de filament chromatique. D'autres, au contraire, ont éclaté et la considération des fragments plus ou moins irréguliers qu'ils ont projetés autour d'eux permet de conclure que de tels noyaux après avoir présenté des phénomènes de pycnose ont abouti à un stade plus avancé de dégénérescence : la dégénérescence caryorhexique. J'y ai retrouvé également quelques-unes des formes indiquées par Schmaus et Albrecht et, en particulier la forme où un noyau ayant subi la bipartition, les deux masses aboutissent ensuite à la dégénérescence pycnotique, tout en restant voisines l'une de l'autre. Il en est même à contour arrondi sur l'une des faces et dont l'autre présente un aspect déchiqueté par suite, probablement, de l'éclatement de cette région. J'ai enfin observé quelques cellules où la majeure partie du réseau chromatique s'est retirée au centre du noyau, ne laissant sur les bords qu'une fine poussière de grains de chromatine faiblement colorés. L'interpré-

tation d'une pareille forme nucléaire me paraîtrait difficile si on ne songeait à un phénomène de pycnose.

L'examen histologique d'un carcinome du rein m'a également fourni l'occasion de constater de nombreux noyaux pycnotiques. Dans la région des tubuli contorti, complètement désagrégée par l'invasion carcinomateuse, les cellules épithéliales ont subi, les unes, la dégénérescence caryolytique et caryorhexique, les autres, la dégénérescence pycnotique. Ces dernières, assez nombreuses, présentent tous les caractères typiques de la pycnose : noyau plus petit par suite de la condensation chromatiniennne, de forme arrondie et coloré d'une façon intensive par la safranine, après fixation par le liquide de Flemming. Mais à côté de ce stade très avancé qui précède la disparition du corpuscule nucléaire, d'autres noyaux paraissent entrer dans ce que je nommerai le stade pycnotique initial. Les filaments chromatiques commencent à resserrer les mailles de leur réseau et, bien qu'ils restent encore plus ou moins séparés, les grains de chromatine ne sont plus distincts. A un stade plus avancé, on n'observe plus qu'un bloc à contour plutôt ovalaire qui, par suite d'une condensation plus énergique de ses filaments, ne tardera pas à prendre l'aspect d'une masse arrondie, petite et toujours intensivement colorée par les colorants basiques.

J'ai fait les mêmes observations à l'occasion d'un carcinome du sein où de larges surfaces sont exclu-

sivement occupées par des cellules au noyau en pycnose.

Mais les coupes les plus intéressantes m'ont été fournies par un sarcome mélanique où presque tous les noyaux présentaient la dégénérescence pycnotique au stade le plus avancé. La grande difficulté consistait à mettre le noyau en évidence, dans ces cellules offrant la dégénérescence pigmentaire la plus complète. Les pièces avaient été fixées au liquide de Lindsay ; mais les premières colorations que j'ai essayées s'étant fixées indistinctement sur tous les éléments cellulaires envahis par le pigment mélanique, il m'a été impossible de rien distinguer. C'est alors que, sur les conseils de A. Pettit, j'imaginai de plonger les préparations dans une solution aqueuse d'acide oxalique à laquelle on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

Déjà, au bout de vingt-quatre heures le pigment est dissous et les éléments cellulaires apparaissent. Toutefois les meilleurs résultats m'ont été fournis en laissant pendant quarante-huit heures les préparations dans la solution. Comme colorants j'ai employé le rouge-Magenta et le Benda. Ce dernier colorant, avait été choisi comme colorant plasmatique ; mais son action a été très faible. Au contraire, le rouge-Magenta s'est fixé avec une grande intensité sur l'élément nucléinien. J'ai pu alors observer au milieu des grains de mélanine, un corpuscule arrondi, de taille petite, fortement coloré en rouge et où il est absolument impossible d'apercevoir la

moindre trace de structure. C'est un noyau en pycnose.

Il existe même un certain nombre de cellules où le noyau a complètement disparu à la suite de phénomènes de caryolyse. Mais, entre ces termes extrêmes, il est facile de trouver toutes les formes de passage.

On voit d'après ce qui précède que les exemples de pycnose ne sont pas rares ; j'en signalerai de nouveaux quand je m'occuperai de la reproduction expérimentale de ce procédé de dégénérescence.

CHAPITRE III

Reproduction expérimentale des principales altérations nucléaires

Dans les chapitres précédents j'ai montré tout le parti qu'on pouvait tirer de l'examen du sang des Batraciens et des Reptiles au point de vue des altérations nucléaires quand on soumet ces animaux à une privation complète de nourriture. Les mêmes renseignements peuvent encore s'obtenir si on leur retire une quantité suffisante de sang pour provoquer leur mort au bout de quatre ou cinq jours. Déjà, le lendemain de la saignée et mieux encore, les jours suivants, l'examen hématologique montre une série de dégénérescences nucléaires se traduisant en majeure partie par la vacuolisation et la pycnose des noyaux. Mes expériences ont surtout porté sur des tortues terrestres qu'il est facile de saigner à l'artère crurale en les renversant sur la carapace et en maintenant les membres postérieurs hors du plastron. Chez ces animaux, l'état morbide, que l'on provoque ainsi, retentit sur leur sang et, parmi d'autres phéno-

mènes globulaires, j'ai pu observer la vacuolisation des gros mononucléaires, tandis que les globules rouges présentent plutôt des altérations pycnotiques.

Des phénomènes de caryolyse d'une très grande netteté ont résulté de la ligature de l'extrémité appendiculaire du cæcum chez le *Cercopithecus cephus* Erxl. Je m'étais proposé d'aborder l'étude de l'appendicite expérimentale chez le singe et de déterminer une cavité close où les microbes exaltant leur virulence pourraient provoquer l'inflammation de l'organe. Déjà, chez les Oiseaux, j'avais pu pratiquer sans accidents la ligature des cæcums et dans aucun cas l'animal ne succombait à la suite d'une pareille opération. En réalité, les Anthropoïdes seuls possèdent un appendice comparable à celui de l'homme ; mais, déjà, chez les Cercopithèques, cet organe commence à faire son apparition sous la forme d'un prolongement digitiforme terminé en pointe, qui fait suite au cæcum. J'ai pu pratiquer avec succès la ligature de l'extrémité appendiculaire chez cet animal. Pendant les deux jours qui ont suivi l'opération, l'animal est abattu ; mais, vers le sixième jour, les forces reviennent et l'animal semble complètement guéri, présentant désormais tous les signes extérieurs de la santé. Or, parmi les constatations intéressantes que j'ai faites, il en est une qui a tout spécialement retenu mon attention, c'est l'apparition de nombreux macrophages qui ont envahi tous les tissus depuis la séreuse jusqu'aux couches les plus internes et j'ai pu les observer dans leurs

divers procédés de défense de l'organisme. Occupés à détruire les bactéries qui le menacent et les cellules qui peuvent leur donner asile, ils m'ont permis de suivre dans mes coupes les phases diverses de leur activité phagocytaire. Dès qu'ils ont englobé de leurs pseudopodes les cellules dont ils débarrassent l'organisme, ils provoquent chez ces dernières toute une série d'altérations nucléaires d'après les processus de la caryolyse, jusqu'à ce qu'enfin toutes les granulations de chromatine aient disparu au sein du macrophage envahisseur. Il semble donc que la première phase de la phagocytose se traduise par une manifestation de caryolyse de la part de la cellule englobée.

Je ne crois pas qu'il soit possible de voir des faits plus évidents de caryorhexie que ceux qu'il m'a été donné d'observer à la suite d'expériences faites au laboratoire de l'hôpital de l'Institut Pasteur par le Dr H. Darré qui se proposait d'étudier les modifications des capsules surrénales consécutives à l'intoxication urémique aiguë. Les coupes que j'ai examinées provenaient des capsules surrénales d'un cobaye dont l'uretère gauche avait été ligaturé le 26 septembre et qui, quatorze jours plus tard, avait subi la ligature du pédicule du rein droit. L'animal succombe au bout de dix-huit heures et les morceaux prélevés sont fixés par le liquide de Dominici (iodochlorure de Hg. iodé). Les préparations colorées à l'éosine et au bleu de méthylène présentent de grosses cellules dont les noyaux offrent presque tous des

phénomènes de dégénérescence dont les types les plus habituels sont : la pycnose et la caryorhexie. Ce dernier mode d'altération m'a paru d'une très grande netteté et j'ai vu des cellules où le noyau ayant perdu sa membrane, son suc et son réseau de linine, n'est plus représenté que par quelques fragments de chromatine qui ont essaimé dans le cytoplasma où ils sont disposés très irrégulièrement. Certains occupent les régions voisines de la membrane cellulaire, tandis que d'autres sont retenus au milieu de la masse protoplasmique.

C'est encore dans des lésions de capsules surrénales à la suite d'une néphrectomie double produite chez le cobaye par H. Darré, que j'ai pu observer des phénomènes très nets de vacuolisation nucléaire. L'animal est sacrifié douze heures après l'opération et, pour le contrôle des résultats, les morceaux prélevés ont été fixés au liquide de Dominici, au Zenker, au Bouin et au Flemming. Les colorants employés sont la plupart des colorants plasmatiques et nucléaires et tout particulièrement le Van Gieson et l'hématoxyline de Delafield. Les altérations du noyau sont de deux sortes : quelques cas de pycnose et surtout des phénomènes de vacuolisation très remarquables. Au lieu d'une série de vacuoles petites et régulières donnant au noyau l'aspect d'un crible que j'avais remarquées chez les Batraciens, on aperçoit plutôt ici de grandes vacuoles ayant envahi la partie centrale du noyau et ayant repoussé la chromatine à la périphérie sous forme

d'anneau. Parfois même les vacuoles s'accolent à la membrane nucléaire très peu visible dans cette région et c'est à peine si, dans la région opposée, on arrive à mettre en évidence quelques grains de chromatine disposés alors linéairement en arc de cercle.

La pycnose est un procédé très fréquent de dégénérescence nucléaire et, après l'avoir observée dans la plupart des tissus pathologiques, j'ai pu en provoquer la manifestation dans le sang des Batraciens et des Reptiles. Mais, nul mieux que le Dr A. Pettit, n'a obtenu, de la pycnose, une reproduction expérimentale plus complète et plus démonstrative et il m'est agréable de résumer ici son travail. On sait que le sérum du sang de l'anguille exerce sur un grand nombre d'espèces cellulaires du corps des Mammifères et des Oiseaux une action cytolytique énergique, affectant surtout le cytoplasma. A ce point de vue, les éléments qui constituent la portion glandulaire de l'hypophyse de certains Oiseaux (poule et pigeon) méritent une mention spéciale ; car, chez ces animaux, les altérations nucléaires prédominent et elles frappent par leur intensité et leur précocité : une dose de sérum égale approximativement à 1/5000 du poids de l'animal suffit, en effet, pour provoquer en un laps de temps variant entre une heure et une heure et demie, des modifications profondes dans la structure nucléaire. Bien que les modifications intéressent à la fois le cytoplasma et le noyau, l'auteur s'est surtout occupé de ce dernier.

A l'état normal, les noyaux sont nettement limités et renferment un certain nombre de fins caryosomes réunis par un réseau de linine et baignant dans un suc nucléaire abondant.

La modification initiale paraît consister en une diminution de volume du noyau, d'où résulte une sorte de condensation de la substance chromatique. Les caryosomes se rapprochent les uns des autres, le suc nucléaire se raréfie et, par une contraction progressive, l'ensemble se transforme en une masse compacte, ne mesurant guère que la moitié du diamètre normal, ne présentant plus trace de structure et fixant intensivement et confusément les colorants basiques : en un mot, un tel noyau est frappé de pycnose.

Il est d'ailleurs à remarquer que, dans les conditions où ont été réalisées ces expériences, certains noyaux dépassent le stade pycnotique et s'effritent en menus fragments qui se disséminent dans le cytoplasma.

Les pycnoses nucléaires sont extrêmement nombreuses. Certes, les lésions hypophysaires consécutives à l'administration de sérum d'anguille n'offrent pas de systématisation nette ; cependant, les cordons les plus lésés sont en général groupés les uns à côté des autres et occupent la partie centrale de l'organe. Or, dans certains cordons, leur pourcentage s'élève à 55 et même 80 o/o ; mais les noyaux sont très inégalement frappés, de telle sorte qu'on peut aisément les grouper en séries de figures régressives,

unies les unes aux autres par des transitions insensibles.

A. Pettit s'est également posé la question de savoir si cette modification dans la structure du noyau n'est pas imputable à une déshydratation et si, par conséquent, il ne convient pas de rechercher dans des processus analogues, la cause plus ou moins prochaine des réactions cellulaires en apparence les plus diverses, mais présentant toutes ce caractère commun de relever de variations dans la tension osmotique.

A cet égard, les modifications observées sur la structure de la cellule végétale, à la suite du phénomène du gel, paraissent donner raison aux conclusions de A. Pettit.

Le procédé de la ligature des vaisseaux d'un organe, déjà indiqué par Schmaus et Albrecht, paraît être l'un des procédés de choix pour provoquer expérimentalement des lésions nucléaires. C'est celui auquel Carrière et Vanverts ont donné leur préférence quand ils ont voulu produire expérimentalement des lésions cellulaires dans la rate. Ils font la ligature en masse du pédicule vasculaire de cet organe chez le chien. Vingt-cinq jours après ils sacrifient l'animal et ils constatent que les éléments cellulaires contenus dans les mailles du réticulum lymphoïde sont altérés. Ce qui domine, ce sont les gros leucocytes polynucléaires ; mais leurs noyaux sont fragmentés et parfois réduits à une fine poussière chromatique. Ils observent que, d'une façon

générale, les noyaux prennent mal les réactifs colorants et quand ils sont colorés, ils sont imprégnés en masse et l'on ne remarque pas le réticulum chromatique. Le protoplasma de ces éléments prend lui-même le colorant d'une façon diffuse.

Mais, à côté des leucocytes polynucléaires, ce qui domine, ce sont les leucocytes à un seul noyau volumineux et à protoplasma peu abondant. Or, chez ces derniers, on note encore les mêmes modifications réactionnelles du protoplasma et du noyau.

Je dois faire une mention toute spéciale de l'action des toxines et surtout de la toxine diphtérique à l'égard des nombreuses dégénérescences nucléaires qu'elles provoquent dans les organes particulièrement sensibles à leur virulence. La question mérite un ensemble de recherches cytologiques déjà entreprises et dont je compte publier les résultats ; mais, dès maintenant, je crois intéressant de signaler quelques-uns des faits que j'ai été amené à constater. C'est à l'amabilité des D^{rs} J. Girard et G. Loiseau que je dois la communication des coupes sur lesquelles j'ai fait porter mes observations. Leur situation à l'hôpital de l'Institut Pasteur leur ayant permis d'expérimenter la toxine diphtérique sur un certain nombre d'animaux, ils ont bien voulu me confier la belle collection de leurs préparations histologiques. Je les prie d'agréer l'expression de ma profonde gratitude.

Sur un mouton ayant succombé à la toxine diphtérique, des pièces fraîches ont été prélevées et sou-

mises à l'ensemble des manipulations de la technique histologique. Celles que j'ai examinées avaient toutes été fixées au Flemming et habituellement colorées à la safranine et au Benda.

Les organes qui ont été l'objet de mes recherches sont : le foie, le pancréas, la rate, les ganglions, le rein, les capsules surrénales et le cœur. Tous ne sont pas également lésés et il est sûr que les capsules surrénales et le rein paraissent avoir été particulièrement atteints ; mais dans tous ces organes, le poison diphtérique a retenti sur les noyaux dont un grand nombre présente surtout le phénomène de la pycnose et de la caryorhexie. Ceux qui ne sont pas encore parvenus à ce stade d'altération offrent des formes complètement différentes de celles qu'on observe dans le noyau normal, permettant de conclure qu'ils ont déjà été frappés. Certains apparaissent faiblement colorés, déformés et contournés en spirale comme je l'ai remarqué dans le muscle cardiaque : d'autres, au contraire, prennent un volume considérable, ayant l'aspect de véritables noyaux géants, de forme parfaitement sphérique, rappelant l'état hydropique observé parfois du côté du cytoplasma : c'est un cas très fréquent dans le noyau du foie diphtérique.

Je citerai encore un excellent exemple de dégénérescence nucléaire expérimentale que j'ai pu observer dans la cellule hépatique et dont tout le mérite revient à mon ami, le Dr J.-L. Chirié. A la suite de ses recherches si habilement conduites sur le syn-

drome de l'écclampsie qu'il est parvenu à reproduire expérimentalement, il a été amené à pratiquer la ligature simultanée des deux veines rénales chez plusieurs animaux, et il a été frappé de ce fait que les reins ne présentaient habituellement que des lésions légères, alors qu'on pouvait remarquer dans le foie des lésions de nécrose très étendues.

Les coupes qu'il m'a fait l'amabilité de me communiquer provenaient d'un cobaye qui a été sacrifié dix minutes après le début de l'expérience. Ce laps de temps si court a suffi, néanmoins, pour provoquer de graves altérations nucléaires dans le foie. J'ai pu en constater de deux sortes : des lésions de pycnose et des lésions de caryorhexie.

Les premières, moins nombreuses, ne sont encore qu'au début de leur stade : les secondes, au contraire, que j'ai pu observer en grand nombre, offrent tous les caractères du mode de dégénérescence caryorhexique. La membrane nucléaire a complètement disparu : je dois noter, toutefois, que le noyau au lieu de se réduire en une fine poussière comme dans la plupart des cas typiques de caryorhexie, ne s'est fragmenté qu'en deux ou trois granulations qui ont été rejetées dans le cytoplasma, parfois même tout près de la membrane cellulaire.

L'ensemble de ces constatations m'a permis de faire une double remarque :

Des ligatures pratiquées sur les veines rénales auraient dû, semble-t-il, provoquer tout d'abord la

lésion subite du rein : en réalité, c'est la cellule hépatique qui a été le plus rapidement et le plus grièvement lésée.

Dans les cas d'infections aiguës, naturelles ou expérimentales, les procédés les plus habituels de dégénérescence nucléaire paraissent être la pycnose et surtout la caryorhexie : cette dernière pouvant se produire dans un laps de temps très court.

CHAPITRE IV

Action du parasitisme

Les études entreprises depuis quelques années sur les parasites endoglobulaires ou endocellulaires ont permis de constater chez un certain nombre d'entre eux une aptitude spéciale à provoquer tout d'abord une dégénérescence nucléaire chez l'hôte qu'ils habitent. Peut-être même leur influence nocive à l'égard du noyau pourrait-elle permettre d'interpréter les lésions organiques qu'ils produisent et les divers états morbides qui en sont la conséquence.

Parmi les parasites animaux on rencontre souvent des Sporozoaires et chacun sait que c'est dans cette classe que peuvent se ranger une série de parasites redoutables tels que les microsporidies qui infectent les vers à soie et provoquent la pébrine, les myxosporidies, parasites de la peau, des branchies et des divers organes internes des Poissons, les sarcosporidies, parasites des fibres musculaires striées des Oiseaux et des Mammifères et surtout les grégarines

qui retiennent depuis quelque temps l'attention des parasitologistes.

A la suite de Caullery et Mesnil, je signalerai tout d'abord le mode particulier de division nucléaire chez ces animaux qui, avant de s'enkyster, présentent du côté de leur noyau toute une série de transformations qui rappellent en tous points les procédés du début de la caryolyse. Seulement, chez les grégaires, les fragments nucléaires au lieu de disparaître s'entourent chacun d'une auréole de protoplasma et reconstituent un nouveau noyau.

Mais c'est surtout leur action endoglobulaire qui m'a paru intéressante à connaître et, à cet égard, je signalerai une hémogrégarine que l'on trouve souvent en été dans le sang des lézards : *Caryolysus Lacertarum*. Ce parasite, à l'état adulte, est endoglobulaire et produit sur les globules des Lacertiens une dégénérescence nucléaire bien étudiée par Danilewsky et que les recherches de Labbé ont, depuis, confirmée.

Par suite, sans doute, de la compression du parasite, le noyau s'allonge et s'amincit pendant que les hématies perdent leur hémoglobine, ce qui rend le globule anémique. Le noyau subit alors une série de transformations qui aboutissent à sa division. D'abord ovalaire et présentant un réseau chromatique net, mais très serré, il devient peu à peu irrégulier de forme, présente des bosselures et des contournements bizarres : le réseau chromatique devient plus clair, plus lâche, avec des points chromatiques nets

aux points d'intersection. Le noyau ressemble parfois à un noyau de leucocyte et, souvent, il se place transversalement, chevauchant ainsi sur le parasite. Enfin il s'allonge et se divise par un étranglement plus ou moins long. Lorsque les deux moitiés du noyau sont bien séparées, il reste encore entre ces deux moitiés, un espace intermédiaire, colorable légèrement par l'hématoxyline. La division a lieu soit transversalement, soit longitudinalement. Souvent, alors, les deux moitiés du noyau sont de volume très inégal. Parfois même une des parties séparées ne semble à côté de l'autre qu'un simple Nebenkern. Dans ce cas, ultérieurement, il arrive que la portion la plus petite disparaît ou bien émigre dans le protoplasma. On peut voir, très fréquemment, de pareils fragments du noyau en dégénérescence dans l'intérieur du globule.

Mais si on observe des globules dans lesquels on trouve des parasites plus âgés, on voit qu'il se produit une désintégration lente du globule. Le noyau s'allonge parallèlement au parasite. Ordinairement il est accolé à ce dernier : souvent il est recourbé en arc de cercle, devient filiforme et se renfle aux extrémités ; mais, dans d'autres cas, il entoure l'extrémité du parasite, qu'il coiffe comme d'une sorte de capuchon.

Danilewsky a établi que dans les cas de division du noyau, une des parties s'atrophiait habituellement : mais parfois aussi les deux parties du noyau persistent. Dans ces cas, les deux portions nucléai-

res se placent soit latéralement de part et d'autre du parasite, soit du même côté, l'une au-dessus de l'autre : elles ne s'en allongent pas moins, du reste, par le procédé ordinaire. Mais si on continue à suivre l'évolution de ces parties, on les voit s'atrophier et, finalement, disparaître.

Depuis un certain temps, la parasitologie s'est enrichie d'un grand nombre de faits concernant le rôle des coccidies parasites et le professeur J. Chatin a observé que dans le cas de la coccidiose hépatique chez le lapin les cellules coccidiées sont atteintes dans le protoplasma et le noyau. Il remarque que le noyau est toujours gravement altéré et que les réactifs nucléaires ne teignent plus que faiblement la formation nucléinienne. Celle-ci prend l'aspect d'un peloton lâchement enroulé, puis ce filament se brise et ses fragments ne se colorent que difficilement ou même ne semblent plus offrir de chromatine.

En réalité la remarque du professeur Chatin se rapporte à un cas de caryolyse nucléaire provoquée par la coccidie parasite dans la cellule hépatique.

Il arrive même, dans les cas de coccidiose généralisée, que le noyau refoulé vers la périphérie de la cellule devient souvent impossible à découvrir.

Mais avant d'aboutir au stade de la fragmentation, le noyau parasité subit d'abord une hypertrophie plus ou moins considérable. Le fait a été bien des fois mis en lumière et tout particulièrement par Laveran et tous les auteurs qui ont étudié *Klossia helicina*.

Ils sont unanimes à déclarer que le noyau des cellules épithéliales du rein de *Helix hortensis* envahies par cette coccidie présente presque toujours une hypertrophie très remarquable, pouvant atteindre cinquante ou soixante fois le volume normal. C'est seulement lorsque la coccidie est devenue volumineuse que le noyau dégénère et s'atrophie.

Une mention toute spéciale doit être accordée à Siedlecki qui a cherché à établir le rapport d'une grégarine parasite de *Monocystis ascidiæ* R. Lank, avec les cellules de l'épithélium intestinal du Tunicien qu'elle infecte. Le fait qui a surtout retenu son attention est l'action exercée sur la cellule hôte. Comme l'avaient déjà observé avant lui bon nombre de parasitologistes il put constater un léger élargissement de la cellule et une hypertrophie très nette du noyau qui devient vacuolaire. Quant à la chromatine elle se condense presque entièrement en un gros grain central, donnant alors l'illusion d'une dégénérescence pycnotique.

L'auteur s'est ensuite demandé à quoi pouvait être due cette action hypertrophiante sur la cellule hôte. Schaudinn l'avait attribuée à une action mécanique du parasite. Siedlecki incline plutôt à penser que cette action est d'ordre chimique. Pour lui, les produits d'excrétion du parasite passent dans la cellule hôte et déterminent son irritation. Ni toutes les coccidies, ni toutes les grégarines n'exercent d'action hypertrophiante. Cela tient, sans doute, à ce qu'un second facteur entre en jeu : la sensibilité de la cel-

lule hôte aux produits irritants excrétés par le parasite. Il n'y a hypertrophie que si ces produits sont capables de modifier les échanges normaux de la cellule.

La conclusion, qui semble se dégager de l'observation de Siedlecki et aussi des recherches de Caullery et Mesnil, est que les grégarines aussi bien que les coccidies et beaucoup d'autres Sporozoaires sont capables de déterminer une hypertrophie de la cellule hôte dont le noyau grossit tandis que sa chromatine se condense en un gros grain central et dont le protoplasma devient clair et vacuolaire.

Récemment encore l'attention de C. Nicolle et C. Comte a été attirée par une hémogrégarine que l'on trouve en abondance dans le sang d'un lézard scincoïdien du Sud de la Berbérie, *Mabuia vittata* Ol. Cette hémogrégarine *Hæmogregarina mabuiaë*, est généralement endoglobulaire. Lorsqu'elle paraît libre, on trouve toujours accolés à elle le noyau de l'hématie ou ses débris plus ou moins reconnaissables.

Le globule hôte subit des altérations rapides et profondes. Normalement les hématies de *Mabuia vittata* mesurent de 12 à 17 μ sur 7 à 9 μ et leur noyau 7 μ sur 3 μ . L'hypertrophie des globules parasites est souvent considérable, leurs dimensions pouvant atteindre jusqu'à 24 et 26 μ de long sur 12 à 14 μ de large.

Le noyau du globule est rapidement atteint. Sous l'action de l'hémogrégarine il devient périphérique,

s'aplatit et s'allonge : il peut alors mesurer 12 et jusqu'à 18 μ de longueur sur 2 μ seulement de largeur. En même temps son affinité pour les colorants augmente. Il reste généralement parallèle au parasite sur lequel son bord interne se moule en gouttière ; mais il peut occuper les positions les plus variées par rapport à lui. Souvent aussi il se fragmente et ses débris peuvent se distribuer de toutes façons. Ces lésions globulaires ont leur maximum dans le sang des vaisseaux du foie et de la rate.

On a donc affaire ici à une hémogrégarine caryolytante.

Parmi les coccidies parasites de l'homme, je signalerai enfin *Monocystis epithelialis* dont Roger a voulu faire le parasite de la variole et de la vaccine. En réalité, A. Borrel ne croit pas devoir rapporter à un Sporozoaire la cause de la variole. Il a bien observé dans les cellules pustuleuses des grains situés hors du noyau et prenant les colorants basiques. Il a même vu des noyaux bourgeonner et émettre des bourgeons en dehors de la membrane nucléaire. Mais peut-on conclure de ces constatations à une action parasitaire ? Il ne le pense pas et incline à croire que les corpuscules extérieurs au noyau ne sont que des grains de chromatine qui s'en sont détachés.

Mais c'est surtout chez les Invertébrés et particulièrement chez les Insectes que le parasitisme détermine des altérations nucléaires faciles à mettre en évidence. Dans leurs recherches sur le rapport des

grégaires et de l'épithélium intestinal chez les Trachéates, L. Léger et O. Duboscq n'ont pas manqué d'observer de nombreuses modifications cellulaires et bien qu'ils ne se soient pas proposé d'étudier spécialement les altérations du noyau des cellules parasitées, ils signalent au cours de leurs descriptions quelques-uns des faits qui les ont frappés. Soit qu'ils s'adressent à l'intestin du *Gryllus domesticus* parasité par *Diplocystis*, à celui du *Blaps* parasité par *Stylorhynchus*, ou encore à celui du *Dermestes lardarius* dont l'hôte le plus commun est *Pyxinia Möbuszi*, ils remarquent toujours une fragmentation de la chromatine rappelant la dégénérescence caryolytique. Parfois, en dehors du noyau, ils observent des sphérules avec éléments chromatiques émigrés de ce dernier ou bien encore, des boules mucoïdes à chromatine représentée par un croissant périphérique et dont l'origine nucléaire ne saurait faire aucun doute.

L'action du parasitisme sur les noyaux est surtout intéressante à suivre dans l'intestin des Acridiens et, en particulier, dans l'intestin des *Caloptenus italicus* L. que l'on peut recueillir si facilement en Provence et dont la grégarine parasite est presque toujours *Clepsidrina acridiorum*. Dans le cytoplasma des cellules épithéliales de l'intestin on trouve des inclusions mucoïdes, en général moins grosses que le noyau et, souvent, on en trouve plusieurs dans la même cellule. Elles sont parfois entièrement hyalines, parfois entièrement chromatiques. Habituelle-

ment, ce sont de petites boules hyalines pourvues d'un gros grain de chromatine. Les colorations à l'hématoxyline et à la safranine montrent les mêmes boules dans le noyau et, d'autre part, le noyau semble d'autant plus altéré que les boules mucoïdes expulsées sont plus nombreuses ou plus grosses.

Quand les boules sont très grosses, elles contiennent généralement de nombreuses masses chromatiques et correspondent toujours à des noyaux fortement échancrés et altérés. Donc tout concourt à prouver que les inclusions mucoïdes naissent aux dépens de plasmosomes de noyaux en dégénérescence.

La conclusion qui paraît se dégager de cette série d'observations relatives au parasitisme est que, sous l'action des parasites et spécialement des Sporozoaires, le noyau s'hypertrophie et subit la dégénérescence caryolytique.

CHAPITRE V

Les altérations nucléaires chez les végétaux

L'étude que L. Matruchot et M. Molliard ont consacrée aux modifications produites par le gel dans la structure de la cellule végétale a amené ces auteurs à y constater des phénomènes de dégénérescence nucléaire.

Un premier fait à noter c'est que dans les cas de gel, il y a une exosmose rapide de l'eau renfermée dans la cellule. L'une des conséquences de cette perte d'eau est tout d'abord, la diminution de volume du noyau. Celui-ci devient ensuite le siège d'un double phénomène :

1° Une vacuolisation aboutissant à la formation de lacunes ou vésicules aqueuses. C'est à cette formation de lacunes que serait due la naissance d'un réseau à mailles larges et à filaments épais.

2° Un déversement du contenu de ces vésicules dans la grande vacuole cytoplasmique, déversement

qui s'effectuerait soit par éclatement du noyau dans cette vacuole, soit par simple diffusion du liquide à travers la mince lame de protoplasma qui sépare ces deux éléments.

Les observations de L. Matruchot et M. Molliard avaient surtout pour objet de faire connaître les altérations subies par le protoplasma de la cellule végétale à la suite du gel, et ce n'est qu'accessoirement que leur attention a été attirée du côté du noyau. Toutefois, le fait constaté par eux de la diminution du volume de la masse nucléaire et de sa condensation consécutive à l'exosmose de l'eau permet de conclure qu'au moins dans ce cas particulier la pycnose paraît imputable à un phénomène de déshydratation. Mais en est-il de même dans la cellule animale et peut-on également rapporter à des faits de déshydratation les nombreuses dégénérescences pycnotiques que j'ai observées dans les tissus ? Malgré la très grande autorité de ceux qui ont adopté cette manière de voir, je n'oserais souscrire à leur opinion et je crois nécessaire de faire de nouvelles recherches avant d'être entièrement fixé sur l'interprétation de pareils faits.

Longtemps avant L. Matruchot et M. Molliard, des observations d'altérations nucléaires chez les végétaux avaient été faites par E. Prillieux. Ayant cultivé dans un sol surchauffé des haricots et des courges, il constate que le noyau des cellules de ces plantes est le siège d'une double altération : il s'hypertrophie et se fragmente. Mais je me hâte d'ajouter que sou-

vent chez les végétaux, cette division du noyau a pour conséquence la formation de certains tissus de réserve.

On a vu que, chez les animaux, les faits de parasitisme provoquent des altérations nucléaires : mais, il faut bien avouer que de leur côté, les botanistes, qui ont étudié les maladies des plantes, ne se sont presque jamais occupés des modifications éprouvées par les cellules attaquées ; ils se sont placés presque uniquement au point de vue de l'étude des parasites ou des moyens de les détruire. M. Molliard a essayé de combler cette lacune en étudiant le résultat de l'attaque de certaines cellules végétales par des Phytotides. Dans *Geranium dissectum* L. attaqué par *Cecidophyes Schlechtendali* Nal., il est d'abord frappé par une hypertrophie considérable du noyau qui ensuite se divise par une série d'étranglements en fragments plus ou moins nombreux.

A côté de cette division amitotique, par étranglement, du noyau, on observe, surtout dans les cellules épidermiques qui s'allongent en poils, un mode de division par une sorte de bourgeonnement. Dans ce cas, le noyau émet des prolongements qui deviennent de plus en plus nombreux et se divisent à leur tour en lobes : ceux-ci s'allongent en se rétrécissant à la base et peuvent par cette base se détacher du noyau qui leur a donné naissance : il s'opère ainsi une fragmentation très nette du noyau comparable à celle qu'avait observée Arnold dans diverses cellules animales.

Dans *Galium mollugo* L., attaqué par *Phytoptus Galii Nal.*, le noyau des cellules épidermiques s'hypertrophie également sous l'action des parasites et la division amitotique d'un pareil noyau se retrouve ici, ainsi que sa fragmentation par formation de lobes. Parfois même il apparaît des vacuoles qui, dans certains cas, peuvent devenir nombreuses. On remarque, en outre, dans certains noyaux des plages où il est permis de voir des amas de chromatine plus condensée et plus dense entourés de zones plus claires ; il semble que l'on se trouve en présence de tentatives de pycnoses partielles.

M. Molliard a pu constater que ces modifications pathologiques ne sont pas particulières à l'action des Phytoptides, mais semblent au contraire être d'une très grande généralité. Il retrouve des phénomènes de même ordre dans l'attaque de différents végétaux par des cécidomyes et il est amené à reconnaître que le parasitisme provoque toujours chez les végétaux l'hypertrophie du noyau et la fragmentation de la chromatine.

Des phénomènes semblables s'observent dans l'attaque des feuilles par différents Hémiptères.

Mais ce ne sont pas seulement les parasites animaux qui produisent de tels effets. L'hypertrophie du noyau, sa division en granulation chromatiques ont été observées sous l'action des suçoirs de diverses urédinées. F. Cavara a décrit les modifications introduites dans les cellules des racines de *Vanilia planifolia* attaquées par un champignon qui se développe à

leur intérieur et dont Wahrlich a étudié les formes *Fusisporium* et *Nectria* : le noyau présente la même hypertrophie ; puis, plus tard, la même division par formation de lobés.

A côté des altérations provoquées par le parasitisme je dois encore signaler une modification nucléaire dans les cellules subissant la fermentation propre qui a été observée et décrite par L. Matruchot et M. Molliard. On sait qu'on désigne sous le nom de fermentation propre toute fermentation alcoolique qui se produit en dehors de l'intervention de tout organisme étranger, dans les tissus sucrés des êtres vivants, placés à l'abri de l'oxygène. Les auteurs que je viens de citer ont étudié en détail le cas du fruit du potiron (*Cucurbita maxima*). Avant la mise en expérience, les cellules renferment un noyau à contour non régulier et sans réseau apparent : au milieu d'une multitude de fins granules de chromatine, on distingue un nombre beaucoup moins grand de granules de même nature, mais plus gros, dont quelques-uns atteignent même la taille de nucléoles.

Dans les cellules qui fermentent le noyau prend un contour régulier, devient sphérique et augmente de diamètre ; le réseau chromatique apparaît nettement, ses mailles s'agrandissent et il se porte à la périphérie ; la chromatine se condense aux nœuds de ce réseau et diminue peu à peu ; finalement le noyau a l'aspect d'une grosse vésicule claire de moins en moins colorable.

Si l'on voulait poursuivre la comparaison entre les dégénérescences nucléaires chez les végétaux et les animaux, il serait encore intéressant de remarquer que le parasitisme aussi bien animal que végétal provoque des lésions répondant au même type.

Je dois déclarer, toutefois, que le mode de dégénérescence nucléaire, d'après les procédés de la caryorhexie, n'a pas encore été nettement observé chez les végétaux.

Quant à la disparition simple du noyau, il suffira, pour la mettre en évidence, de faire porter ses observations sur le tissu libérien où, probablement, sous l'action de la sève élaborée, les éléments nucléiniens finissent par subir le phénomène de la dissolution, sans altération préalable des filaments chromatiques.

Il est cependant des cas où la disparition du noyau s'accompagne de certaines altérations du côté du réseau de chromatine. Cette constatation paraît ressortir des recherches du professeur H. Lecomte sur le tube criblé de la vigne où il a été amené à observer un contenu protoplasmique très granuleux avec un noyau occupant à peu près le milieu de la longueur du tube. Bientôt, de petites vacuoles apparaissent et grandissent ; en même temps, le noyau paraît se gonfler et, à mesure que ce gonflement s'accroît, on aperçoit à l'intérieur un certain nombre de petites sphères brillantes dont le diamètre augmente en même temps que celui du noyau. Puis le noyau gonflé outre mesure se déchire et paraît éclater sous l'effort de ces petites sphères qui, une fois en liberté,

se dispersent dans le protoplasma où elles se comportent comme autant de vacuoles.

Ces petites sphères brillantes qui semblent provenir d'une sorte de bourgeonnement du nucléole, entraînent manifestement avec elles une petite quantité de la substance propre du noyau.

Il en résulte :

1° Que chacune d'elles présente, à sa surface, une couche mince de substance se colorant plus fortement que le protoplasma environnant ;

2° Que le noyau refermé sur lui-même après la sortie des sphères a perdu une partie de sa substance et se distingue plus difficilement du protoplasma.

Peu à peu, la substance du noyau perd son pouvoir de colorabilité : elle se confond progressivement avec le protoplasma du tube et ce n'est qu'exceptionnellement qu'on peut encore en déceler la présence dans un tube de vigne, pendant la période d'activité. Dès ce moment, le noyau a disparu habituellement comme corps figuré ; peut-être sa substance propre s'est-elle simplement dispersée dans le protoplasma. Il est à noter, en effet, qu'à cette phase, le protoplasma des tubes est plus granuleux et se colore plus fortement que le protoplasma des éléments voisins.

Cette observation du professeur H. Lecomte est à rapprocher de celle de Kraus à propos de certaines altérations nucléaires dans les tissus pathologiques. Kraus remarque, en effet, que parfois la chromatine diffuse à travers la membrane nucléaire et se

répand dans le protoplasma. Il en donne pour preuve que ce dernier a une affinité de plus en plus grande pour les colorants basiques.

En résumé ce coup d'œil rapide sur les végétaux permet d'établir un certain parallélisme entre les altérations nucléaires animales et végétales.

CHAPITRE VI

Résumé

Une étude complète sur la pathologie cellulaire devrait porter sur deux ordres de faits : les faits relatifs à la dégénérescence cytoplasmique et les faits relatifs à la dégénérescence nucléaire. Dans mes recherches, je ne me suis occupé que des altérations du noyau ; mais j'ai bon espoir de pouvoir aborder bientôt les altérations du cytoplasma. Il me sera alors permis d'en dégager quelques conclusions générales relatives aux modifications histologiques subies par nos tissus dans les processus pathologiques.

Bien que, depuis longtemps, les biologistes se soient préoccupés de déterminer les causes qui peuvent déterminer la mort de la cellule, ce n'est que dans ces dernières années que l'attention des cytologistes s'est portée sur les altérations nucléaires. La dégénérescence du noyau dans la régression des follicules de Graaf a surtout frappé Flemming ; mais,

après lui, de nombreux observateurs ont fait porter leurs recherches sur les altérations nucléaires et, dans quelques pages consacrées à l'histoire de cette question, j'ai essayé d'exposer, en suivant aussi fidèlement que possible l'ordre chronologique, l'ensemble des explications qui ont été imaginées pour rendre compte des faits observés.

Ce qui a surtout permis à la cytologie de pousser assez loin ses investigations sur le noyau, c'est le soin mis à n'employer que des fixateurs qui n'altèrent en rien, ou du moins qui n'altèrent que le plus faiblement possible les éléments cytologiques et des colorants en rapport soit avec le fixateur choisi, soit avec le tissu étudié.

J'ai éliminé avec soin le bichromate de potasse qui est toujours un mauvais fixateur pour le noyau et ai plutôt fait appel aux mélanges osmiques. Comme colorants nucléaires, je me suis servi d'un grand nombre de colorants basiques, mais mon choix s'est porté plutôt sur la safranine, la thionine et le rouge-Magenta.

J'ai eu également recours à la méthode de Pianese qui donne toujours d'excellents résultats pour les noyaux pathologiques.

M'étant proposé d'étudier la dégénérescence nucléaire, je me suis d'abord demandé à quels signes l'histologiste pourrait reconnaître qu'un noyau est altéré. Déjà, on peut assumer qu'un noyau est malade ou qu'il est arrivé à sa phase de sénescence quand il est incapable de se diviser pour aider à la

multiplication cellulaire, ou bien qu'il ne fait appel qu'aux procédés de la division amitotique. Mais cette constatation exige parfois la lecture de coupes nombreuses. Aussi, la cytologie s'est-elle adressée à d'autres caractères et, tout particulièrement, à la faculté que possède le noyau de fixer énergiquement ou faiblement les couleurs basiques. Un bon procédé auquel j'ai eu recours consiste à faire appel simultanément à plusieurs fixateurs : on pourra ainsi contrôler les lectures et on s'exposera moins à rapporter à des altérations nucléaires, ce qui, en réalité, n'est que le résultat d'une erreur de technique.

Pour se rendre compte des différents modes qui président aux altérations des noyaux, il faut, de préférence, s'adresser aux tissus pathologiques. C'est ainsi que j'ai pu constater que ce phénomène peut se produire suivant cinq procédés principaux.

Parfois, des cellules perdent leur noyau, sans qu'on observe tout d'abord une altération dans le filament chromatique. C'est ce que j'ai appelé la disparition simple du noyau.

Plus habituellement le filament chromatique devient turgescent et se sectionne : dans ce cas on assiste à une mort lente de la cellule et du noyau, s'accompagnant de la fonte progressive de la substance chromatinienne qui fixe de moins en moins les couleurs basiques et se résout en amas de particules rondes, à aspect huileux, appelé bientôt à dis-

paraître : c'est la chromatolyse de Flemming ou la caryolyse des cytologistes actuels.

Mais si on provoque une mort violente et très rapide de la cellule ou bien qu'on examine des coupes de certaines tumeurs malignes, on assiste à un autre mode de dégénérescence nucléaire, se traduisant d'abord par une sorte de condensation de la masse chromatique qui retient bien les couleurs basiques et qui se fragmente ensuite en granulations irrégulières qui franchissent la membrane nucléaire. Celle-ci se déchire habituellement ou disparaît. Quant aux granulations, elles viennent se perdre dans le protoplasma où elles ne tarderont pas à se dissoudre. C'est à ce phénomène d'éclatement que j'ai appliqué le nom de caryorhexie.

Dans d'autres cas, on observe une vacuolisation du noyau, comme j'ai pu le constater dans le sang de certains Vertébrés inférieurs qui ont été mis en état de souffrance, ou bien encore dans le foie d'un chien qui a eu à supporter une injection de tolylendiamine.

J'ai enfin noté un cinquième procédé de dégénérescence nucléaire que l'on trouve toujours dans les tissus pathologiques et dont j'ai obtenu de bonnes préparations en pratiquant des coupes dans un lympho-sarcome du tissu cellulaire sous-cutané ou encore dans un sarcome mélanique où presque tous les noyaux présentaient ce mode particulier de dégénérescence : je veux parler de la pycnose. Les noyaux soumis à ce genre d'altération sont facilement recon-

naissables. La chromatine se condense en un bloc arrondi où il est impossible de distinguer la moindre structure : elle fixe, en outre, très énergiquement les couleurs basiques. Mais souvent, ce stade n'est qu'un stade de transition et s'il y a des cas où le noyau en pycnose se dissout après avoir diminué de plus en plus de volume, il en est d'autres où on observe une fragmentation secondaire d'après les procédés de la caryorhexie.

Je me suis proposé ensuite de reproduire expérimentalement les différents procédés d'altérations nucléaires sur lesquelles j'avais fait porter mes recherches. Dans le sang de Batraciens et de Reptiles abondamment saignés, j'ai retrouvé déjà, dès le lendemain, un certain nombre d'altérations nucléaires, parmi lesquelles des phénomènes de vacuolisation et de pycnose ; mais les meilleurs résultats au point de vue de la pycnose m'ont été fournis par l'examen histologique d'une hypophyse prélevée sur un pigeon qui a succombé à l'injection du sérum d'anguille. Les éléments constitutifs de la portion glandulaire de cet organe ont été particulièrement lésés et offrent des altérations remarquables par leur intensité et leur précocité. Il a suffi, en effet, d'une dose de sérum égale approximativement à $1/5000$ du poids de l'animal pour provoquer en un temps variant entre une heure et une heure et demie des modifications profondes dans la structure nucléaire, se traduisant par une pycnose très caractéristique.

Pour provoquer des phénomènes de caryorhexie il a suffi de déterminer chez le cobaye une intoxication urémique aiguë en ligaturant les uretères. L'animal succombe rapidement et l'examen des cellules de la capsule surrénale permet d'observer de nombreux cas de caryorhexie que j'ai pu suivre dans tous les stades de sa production.

C'est encore dans des lésions des capsules surrénales, à la suite d'une néphrectomie double chez le cobaye, que j'ai pu constater toute une série d'altérations vacuolaires qui ont parfois tellement affecté le noyau que celui-ci n'est plus représenté que par quelques rares grains de chromatine circonscrivant les vacuoles.

J'ai obtenu des phénomènes de caryolyse d'une très grande netteté par la ligature de l'extrémité appendiculaire du cæcum chez le *Cercopithecus cephus*. Pendant les deux jours qui ont suivi l'opération, l'animal est abattu ; mais vers le sixième jour, les forces reviennent et l'animal paraît complètement guéri. Or parmi les constatations que j'ai pu faire, il en est une qui a retenu mon attention : c'est l'apparition, au milieu du tissu lymphoïde, de nombreux macrophages englobant de leurs pseudopodes les cellules dont il faut débarrasser l'organisme. Vis-à-vis de ces dernières, ils se comportent comme de véritables cellules caryolysantes ; car, en examinant avec soin sous le microscope les noyaux phagocytés, on peut suivre tous les stades du processus de la caryolyse. J'en ai conclu qu'au moins dans ce

cas, la phagocytose comporte d'abord un phénomène de caryolyse nucléaire.

J'ai fait également porter mes recherches sur l'action des toxines et, tout particulièrement, sur celle de la toxine diphtérique. A la suite d'expériences entreprises au laboratoire de l'hôpital Pasteur par les D^{rs} J. Girard et G. Loiseau, j'ai pu examiner un certain nombre d'organes provenant de moutons et de chevaux ayant succombé à la toxine diphtérique. Les organes qui ont été l'objet plus spécial de mes observations sont : le foie, le pancréas, la rate, les ganglions, le rein, les capsules surrénales et le cœur. Tous ces organes ne sont pas également lésés ; mais chez tous, le poison diphtérique a retenti sur le noyau dont quelques-uns présentent des phénomènes de caryolyse et de vacuolisation ; mais le plus grand nombre succombe à la pycnose et à la caryorhexie.

A la suite des études entreprises depuis quelques années sur les Protozoaires parasites et spécialement sur les Sporozoaires, j'ai cru intéressant de rechercher l'action du parasitisme sur les altérations nucléaires. Mes remarques portent surtout sur les coccidies et les grégarines et, bien que je n'aie pas fait de recherches personnelles à ce sujet, la lecture des divers mémoires consacrés à la question du parasitisme m'a permis de réunir quelques observations relatives aux altérations nucléaires. Le premier fait qu'ont tout d'abord remarqué les parasitologistes est l'hypertrophie du noyau parasité. A

ce moment il prend faiblement les couleurs basiques et, dans des stades plus avancés, on assiste à une division de réseau chromatique. Bien que les altérations nucléaires ne paraissent avoir retenu que médiocrement leur attention, il est facile de se rendre compte que l'action des Sporozoaires tant endoglobulaires qu'endocellulaires détermine finalement la caryolyse des noyaux après avoir tout d'abord provoqué leur hypertrophie.

Des rapprochements ingénieux ont été maintes fois établis entre la cellule végétale et la cellule animale, et bien que les cytologistes aient eu une certaine déception à constater l'absence dans cette dernière des leucites et d'une membrane de nature cellulosique qu'on observe chez les végétaux, les procédés de dégénérescence nucléaire paraissent en général calqués sur le même mode.

En examinant des cellules végétales ayant subi l'action du gel, on observe déjà un double phénomène d'altération nucléaire : une vacuolisation aboutissant à la formation d'une ou plusieurs lacunes ou vésicules aqueuses et une condensation de la chromatine qui fait de suite songer à la pycnose.

Mais si on cultive certaines plantes dans un sol surchauffé, on constate que le noyau des cellules est également le siège d'une double altération : il s'hypertrophie et se fragmente.

Les faits de parasitisme établissent encore une comparaison intéressante avec le noyau de la cellule animale. Ce dernier présentait le double phénomène

de l'hypertrophie et de la dégénérescence caryolytique par suite de l'action des parasites. Ce sont ces mêmes phénomènes que l'on trouve dans le noyau de la cellule végétale quand elle subit les effets du parasitisme.

CHAPITRE VII

Conclusion

De l'ensemble de mes recherches, il me semble pouvoir retirer quelques conclusions relatives aux divers modes de dégénérescence nucléaire. J'en ai signalé cinq :

1° La disparition simple du noyau, sans qu'il soit possible de mettre en évidence des phénomènes d'altération du côté du filament chromatique ;

2° La caryolyse se traduisant souvent par la tumescence du noyau qui augmente de volume, prend mal les colorants basiques et enfin se fractionne en granulations. C'est le procédé habituel de dégénérescence nucléaire dans les cas de mort lente de la cellule ;

3° La caryorhexie, qui s'observe dans les cas de mort violente et rapide de la cellule. C'est le procédé de choix dans les lésions résultant de l'action de toxines particulièrement virulentes. On assiste alors à un véritable éclatement de la masse chromatique qui, tout d'abord, s'est plus ou moins condensée.

Les fragments irréguliers peuvent traverser la membrane nucléaire qui souvent disparaît, et être projetés jusqu'au sein de la masse cytoplasmique; parfois, ils se fragmentent en une poussière très fine qui ne tardera pas à être absorbée par les sucs cellulaires ;

4° La vacuolisation qui s'observe plus habituellement dans les cas d'hypertrophie du noyau, comme cela a lieu très souvent dans les lésions qui peuvent affecter la cellule hépatique ;

5° La pycnose, qui se traduit par une condensation du réseau chromatique en un bloc très opaque, arrondi, plus petit que normalement et fixant d'une façon très énergique les colorants basiques. Les noyaux en pycnose qu'il m'a été donné de remarquer dans de nombreuses tumeurs d'origine cancéreuse et aussi à la suite d'injections de toxines virulentes, peuvent avoir une double destinée : ou bien ils diminueront de plus en plus de volume et seront finalement dissous par l'action des sucs cellulaires ou plasmatiques, ou bien ils se fragmenteront en une poussière de plus en plus fine, d'après les procédés de la caryorhexie.

Les faits de parasitisme ont aussi un retentissement remarquable sur le noyau dont ils provoquent la dégénérescence suivant deux modes dont la constance est frappante. Tout d'abord, le noyau s'hypertrophie ; puis, il se divise en fines granulations.

La comparaison classique de la cellule animale et de la cellule végétale ne manquera pas de piquer la curiosité des cytologistes s'ils veulent bien fixer leur attention sur les phénomènes de dégénérescence

nucléaire. Non seulement les divers types d'altération offerts par les tissus pathologiques de la série animale trouvent leur homologue chez les végétaux, sauf peut-être la caryorhexie que je n'ai pas eu l'occasion de constater ; mais même le double mode de dégénérescence provoquée par l'action du parasitisme trouve sa réalisation dans le noyau de la cellule végétale.

En réalité, le terme ultime des divers modes d'altération nucléaire est la disparition de la chromatine sous l'action des sucs cellulaires ou des liquides plasmatiques.

En apportant quelques faits nouveaux relatifs aux procédés mis en œuvre par la dégénérescence du noyau aussi bien chez les animaux que chez les végétaux, et en groupant les observations des cytologistes sur ce même sujet, j'ai essayé d'écrire un modeste chapitre sur cette question si complexe de la pathologie cellulaire, base de nos connaissances sur la pathologie des tissus.

Vu : Le Président de la thèse :

CORNIL

Vu : le Doyen :

DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- Aievoli.* — Prime ricerche sperimentali sulla istologia patologica del nucleo (Napoli, 1890).
- Altmann* (R.). — Ueber Kernstruktur und Kernstechnik (Verh. d. anat. Gesellsch. Göttingen, 1892).
- Ancel* (P.). — Histogénèse et structure de la glande hermaphrodite d'*Helix pomatia*, Linn. (Arch. de Biologie, t. XIX, 1903).
- Anglas* (J.). — Sur l'histolyse et l'histogénèse du tube digestif des Hyménoptères, pendant la métamorphose (Soc. de Biologie, t. V, 1898).
- Arnheim.* — Coagulationsnekrose und Kernschwund (Virchow's. Arch. Bd 120, 1890).
- Arnold* (J.). — Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen u. s. w. (Arch. f. mikr. Anat. Bd 39, 1887).
- Ueber Kern und Zelltheilung bei acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und der Milz (Virchow's Arch. Bd 95, 1884).
- Babès* (V.). — Sur certains caractères histologiques de la rage (Ann. de l'Inst. Past., t. VI, 1892).
- Balbani* (E.-G.). — Sur le rôle du noyau dans les cellules animales (C. R. Acad. des Sciences, LIX, 1865).
- Baldissari* (L.). — Ueber die Wirkung der diphterietoxin auf

den Zellkern (Centralbl. f. allgemeine Pathologie, 1896).

Bambeke (Ch. van). — Des déformations artificielles du noyau. (Arch. de Biologie, t. VII, 1887).

— Elimination d'éléments nucléaires dans l'œuf ovarien de *Scorpoena scrofa* L. (Arch. de Biologie, t. XIII, 1893-1895).

Bataillon. — Etudes préliminaires sur la cinèse nucléolaire dans l'histolysé chez les Amphibiens (Lyon, Pitrat, 1890).

— Recherches anatomiques et expérimentales sur la métamorphose des Amphibiens anoures (Thèse de Paris. Ann. Univ. Lyon, 1891).

Beneden (E. van). — Recherches sur la maturation de l'œuf et la fécondation (Arch. de Biologie, t. IX, fasc. II et III, 1883).

Billet. — A propos de l'hémogrégarine de l'Emyde lépreuse (*Emys leprosa*, Schw.) de l'Afrique du Nord (C. R. Soc. de Biologie, 16 avril 1904).

Blochmann. — Ueber die Metamorphose der Kerne in den Ovarialeiern und ueber den Beginn der Blastodermbildung bei den Ameisen (Verhandl. d. naturh. medicin Heilderberg, 1884).

Borrel (A.). — Epithelioses infectieuses et épithéliomas (Ann. Inst. Past., XVIII, 1903).

Bouin (P.). — De quelques phénomènes de dégénérescence cellulaire dans le testicule jeune des Mammifères (Bibl. Anat., n° 4, 1895).

— A propos de quelques phénomènes de dégénérescence dans les cellules en activité caryokinétique du

- testicule jeune des Mammifères (Bibl. anat., n° 2, 1896).
- Etudes sur l'évolution normale et l'involution du tube séminifère (Arch. d'anat. micr., t. I, 1897).
- Bruyne* (C. de). — Contribution à l'étude de la phagocytose (Arch. de Biologie, t. XIV, 1895-1896).
- Carnoy* (J.-B.). — La biologie cellulaire. Lierre, 1884.
- Carnoy* et *Lebrun*. — La vésicule germinative et les globules polaires chez les Batraciens (La Cellule. Louvain, t. XII, 1896).
- Carrière* (G.) et *Vanverts* (J.). — Etudes sur les lésions produites par la ligature expérimentale des vaisseaux de la rate (Arch. de méd. exp., t. XI, 1899).
- Caullery* (M.) et *Mesnil* (F.). — Sur un mode particulier de division nucléaire chez les grégarines (Arch. d'Anat. micr., t. III, 1900).
- Le parasitisme intracellulaire et la multiplication asexuée des grégarines (C. R., Soc. de Biologie, 26 janvier 1901).
- Chantemesse* et *Podwyssotsky*. — Les processus généraux (Paris, 1905).
- Chatin* (J.). — La cellule animale, sa vie ; étude biologique et pratique (Paris, 1892).
- Altérations nucléaires dans les cellules coccidiées (C. R. Soc. de Biologie, 7 avril 1900).
- Chiriac* (J.-L.). — Lésions nécrotiques du foie produites par des congestions rénales aiguës (C. R. Soc. de Biologie, 2 mars 1907).
- Cohnheim*. — Allgemeine Pathologie (I, Berlin, 1882).

- Condorelli*. — Istiopatologia del nucleo nelle contusioni (Catania, 1891).
- Cornil*. — Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'Epithélioma (Journal de l'Anat. et de la Physiol., XXVII, 1891).
- Dangeard* (P.-A.). — Etude des noyaux dans quelques groupes inférieurs de végétaux (Le Botaniste, 1889).
- Dastre*. — Osmose, tonométrie, cryoscopie (in Physique biologique. Paris, 1901).
- Davidoff* (van). — Untersuchungen ueber die Beziehungen des Darmepithels zum lymphoïden Gewebe (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29, 1887).
- Demarbaix* (H.). — Division et dégénérescence des cellules géantes de la moelle osseuse (La Cellule. Louvain, t. V, 1888).
- Demoor* (J.). — Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule (Arch. de Biologie, t. XIII, 1895).
- Eberth* (C.-G.). — Ueber Kern und Zelltheilung (Virchow's Arch., LXVII, 1867).
- Flemming*. — Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethiereiern beim Untergang Graaf'scher Follikel (Arch. f. Anat. u. Entw. Gesch, 1885).
- Foa*. — Ueber Niereninfarkte (Ziegler's Beitr. Bd 5, 1889).
- Fol*. — Sur l'origine du follicule et de l'ovule chez les Ascidiens (C. R. Ac. des Sciences, 28 mai 1883).
- Frenzel*. — Ueber den Darmkanal der Crustaceen u. s. w. (Arch. f. Anat. mik. Bd 25, 1885).
- Gabritcheswky*. — Contribution à l'étude de la parasitologie du sang (Ann. Inst. Past., IV, 1890).
- Galeotti*. — (Ziegler's Beiträge, 1894).

- Gaule* (J.). — Kertheilungen im Pankreas des Hundes (Arch. f. Anat. u. Physiol., 1880).
- Gérard* (O.). — L'ovocyte de premier ordre du *Prostheceraeus vittatus* (La Cellule. Louvain, t. XVIII, 1901).
- Germano* (E.) et *Capobianco* (J.). — Contribution à l'histologie pathologique de la rage (Ann. Inst. Past., t. IX, 1895).
- Giard* (A.). — L'anhydrobiose ou ralentissement de phénomènes vitaux sous l'influence d'une déshydratation progressive (Soc. de Biologie, 16 juin 1894).
- Gilson* (G.). — Spermatogénèse des Arthropodes (La Cellule. Louvain, t. IV, 1887).
- Girard* (J.). — Le cœur dans la diphtérie (Thèse de médecine, Paris, 1902).
- Girard* (P.). — Le foie diphtérique (Thèse de médecine, Paris, 1901).
- Goldmann*. — Ueber die morphologischen Veränderungen aseptisch auf bewahrter Gewebstücke und deren Beziehung zur Coagulationsnekrose (Fortschritte der Medecin. Bd 6, 1888).
- Grew* (N.). — The anatomy of plantes, 1672.
- Guieysse* (A.). — Etude de la régression de la queue chez les têtards des Amphibiens anoures (Arch. d'Anat. micr., t. VII, 1905).
- Guignard* (L.). — Recherches sur la structure et la division du noyau cellulaire chez les végétaux (Ann. Sc. nat., 6^e série. Botanique, t. XVII, 1884).
- Nouvelles recherches sur le noyau cellulaire et les phénomènes de la division, communs aux végétaux

et aux animaux (Ann. Sc. nat., 6^e série, Botanique, t. XX, 1885).

Hanot (V.). — Le foie infectieux et le foie toxique au point de vue de la caryokinèse (Soc. de Biologie, 1894).

Hansemann. — Studien ueber die Specificität den Altruismus und die Anaplasie der Zellen (Berlin, 1893).

Hartig (Th.). — Die Functionen des Zellkerns (Botan. Zeitung, 1854).

Hauser. — Ueber das Vorkommen von Mikroorganismen im lebenden Gewebe gesunder Thiere) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd 20, 1886-1887).

Heidenhain (M.). — Beiträge zur Kenntniss der Topographie und Histologie der Kloake u. s. w. (Arch. f. mikr. Anat. Bd 35, 1890).

— Ueber Kern und Protoplasma (Festschr. f. Kölliker, 1892).

Heidenhain (R.). — Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut (Pflüger's Archiv. Bd 43. Suppl. H, 1888).

Henneguy (L.-F.). — Leçons sur la cellule. Paris, 1896).

— Recherches sur l'atrésie des follicules de Graaf chez les Mammifères et quelques autres Vertébrés (Journal de l'Anat. et de la Physiol., vol. XXX, 1894).

Hermann (F.). — Beiträge zur Histologie des Hodens (Arch. f. mikr. Anat. Bd 34, 1888).

— Ueber regressive Metamorphosen des Zellkerns (Anat. Anz. III, jahrg. 1888).

Hertwig (O.). — La cellule et les tissus (Traduction française, 1894).

— Die Zelle und die Gewebe (Iéna, 1892).

Hertwig (O.) und Hertwig (R.). — Ueber den Befruchtungs und Teilungsvorgang des thierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien-Jenaische (Zeitschrift f. Naturwiss. Bd XX, 1887).

Hess. — Ueber Vermehrungs- und Zerfallsvorgänge an den grossen Zellen der acut hyperplastischen Milz der weissen Maus (Zeigler's Beitr. Bd 8, 1890).

Honoré (Ch.). — Recherches sur l'ovaire du lapin (Arch. de Biologie, t. XVI, 1899).

Hoyer. — Beiträge zur Kenntniss der Lymphdrüsen (Arch. f. mikr. Anat. Bd 34, 1889).

Israel. — Die anämische Nekrose der Nierenepithelien (Virchow's Arch. Bd 123, 1891).

Janet (C.). — Histolyse sans phagocytose des muscles vibrateurs du vol, chez les reines des fourmis (C. R. Ac. des Sciences, 18 février 1907).

Jolly (J.). — Sur les formes dites régressives des leucocytes du sang à propos d'une communication (Soc. de Biologie, 1902).

— Recherches expérimentales sur la division indirecte des globules rouges (Arch. d'Anat. micr., t. VI, 1904).

— Phagocytose des noyaux expulsés des hématies des Mammifères (Soc. de Biologie, 27 juillet 1906).

Klebs. — Allgemeine Pathologie (II, Iéna, 1889).

Korschelt (É.). — Ueber die eigenthümlichen Bildungen in den Zellkernen der Speicheldrüsen von Chironomus (Zool. Anzeiger, 1884).

— Physiologie des Zellkerns (Zool. Jahr. Abth. f. Anat., IV, 1889).

Kraus. — Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd 22, 1885-1886).

Labbé (A.). — Recherches zoologiques et biologiques sur les parasites endoglobulaires du sang des Vertébrés (Arch. de zool. expér., 1894).

Laveran (A.). — Dégénérescence granuleuse des hématies de l'hippocampe (Soc. de Biologie, 7 avril 1900).

— Au sujet des altérations cellulaires produites par les coccidies (Soc. de Biologie, 28 avril 1900).

Laveran (A.) et Mesnil (F.). — Sur quelques particularités de l'évolution d'une grégarine et la réaction de la cellule hôte (Soc. de Biologie, 9 juin 1900).

Leydig. — Traité d'histologie (Traduction française, 1866).

Leger (L.) et Duboscq (O.). — Les grégaires et l'épithélium intestinal chez les Trachéates (Arch. de Parasitologie, t. VI, 1902).

Litten. — Untersuchungen ueber den hämorrhagischen Infarkt und ueber die Einwirkung arterieller Anämie auf das lebende Gewebe (Zeitschr. f. klin. Med. Bd 1, 1879-1880).

Löwenthal. — Ueber die Rückbildung der Eizellen und das Vorkommen von Leukocyten im Keimepithel und in den Eischläuchen (Intern. Monatsschr. f. An. u. Phys. Bd 6, 1889).

Lukjanow. — Beiträge zur Morphologie der Zelle (Arch. f. Anat. u. Phys. Suppl., 1887).

Malpighi. — Anatome plantarum (1675-1679).

Matruchot (L.) et Molliard (M.). — Modifications produites

par le gel dans la structure des cellules végétales
(Rev. gén. Bot., t. XIV, 1902).

Maumus (J.). — Les cæcums des Oiseaux (Thèse de Doctorat ès sciences, Paris, 1902).

— Sur la ligature de l'extrémité appendiculaire du cæcum chez le *Cercopithecus cephus* Erxl. (C. R. Acad. des Sc., 28 juillet 1902).

Metchnikoff (E.). — Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation (Paris, 1892).

— Etude sur la résorption des cellules (Ann. Inst. Past., 1899).

Mezincescu (D.). — Sur les formes régressives des leucocytes du sang (Soc. de Biologie, 1902).

Molliard (M.). — Hypertrophie pathologique des cellules végétales (Rev. gén. Bot., t. XI, 1897).

Mürset. — Untersuchungen ueber Intoxicationsnephritis (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd 19, 1885).

Nicolle (C.) et *Comte* (C.). — Sur une hémogrégarine caryolytante de *Mabuia vittata* Ol. (Soc. de Biologie, 20 octobre 1906).

Nissen. — Ueber das Verhalten der Kerne in den Milchdrüsenzellen bei der Absonderung (Arch. f. mikr. An. Bd 26, 1886).

Noetzel. — Zur Kenntniss der Histolyse (Arch. pathol. Anat., 1897).

Nussbaum. — Ueber den Bau und die Thätigkeit der Drüsen (Arch. f. Anat. Bd 21, 1802).

Ogata. — Die Veränderungen der Pankreaszellen bei der secretion (Arch. f. Anat. u. Phys. Abth., 1884).

Paladino. — Ulteriore ricerche sulla distruzione e sul rinuova-

mento continuo del parenchima ovarico nei Mammiferi (Napoli, 1887).

Perls-Neelsen. — Lehrbuch der allg. Pathologie (1894).

Perrot (E.). — Le tissu criblé (Paris, 1899).

Petit (A.). — Sur la production expérimentale de la pycnose (Soc. de Biologie, 4 juin 1904).

Pfitzner — Zur patholog. Anatomie des Zellkerns (Virchow's Arch. Bd 103, 1886).

Platner — Beiträge zur Kenntniss der Zelle u. ihrer Theilungerscheinungen (Arch. f. mikr. Anat. Bd 33, 1888).

Podwyssozky. — Experim. Untersuchungen ueber die Regeneration der Drüsengewebe (Zeigler's Beitr. Bd 2, 1888).

Prillieux (E.). — Altérations produites dans les plantes par la culture dans un sol surchauffé (Ann. Sc. Nat. Bot., 6^e série, t. X, 1880).

Rabl. — Ueber Zelltheilung (Morph. Jahrb. Bd 10, 1885).

Ranvier. — Traité technique d'histologie (1899).

Reinke. — Zellstudien (Arch. f. mikr. Anat. Bd 43, 1894).

Roule. — La structure de l'ovaire et la formation des œufs chez les Phallusiadées (C. R. Ac. des Sciences, 9 avril 1883).

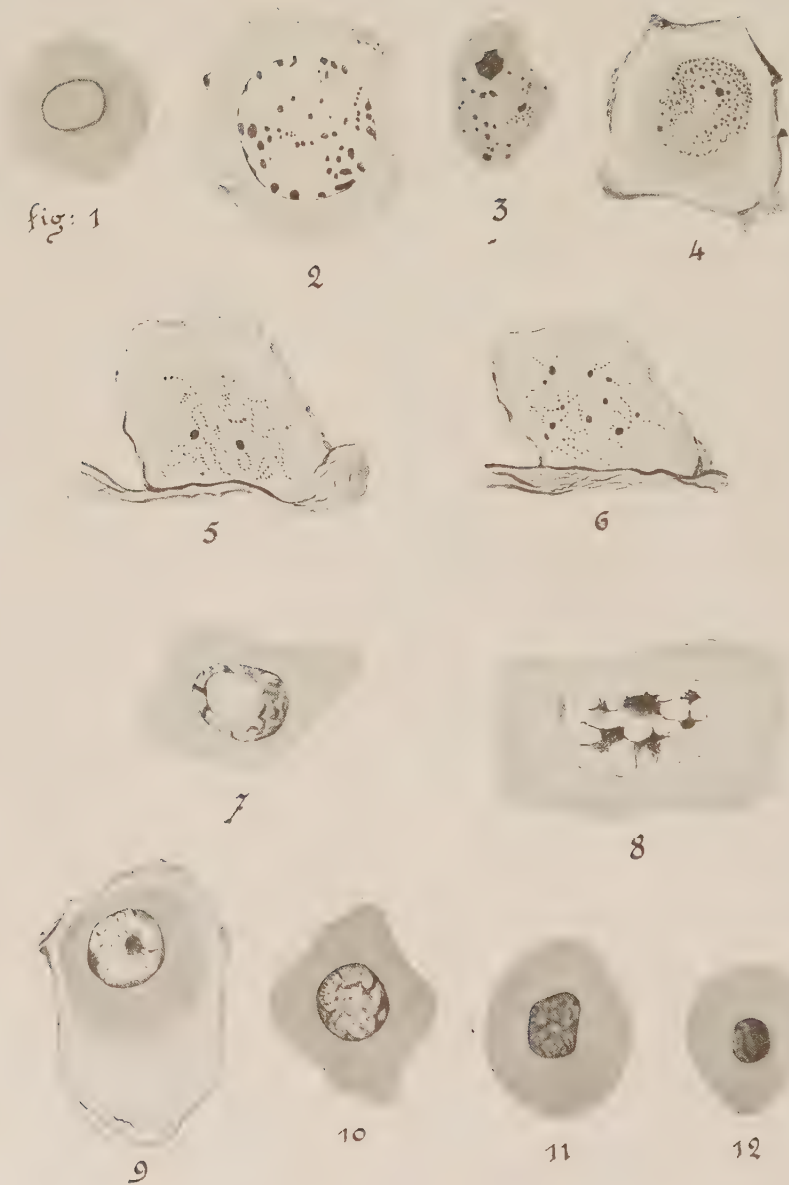
Ruge. — Vorgänge am Eifollikel der Wirbelthiere (Morph. Jahrb. Bd 15, 1889).

Schmaus und Albrecht. — Ueber Karyorrhesis (Virchow's Arch. — Suppl. zum 138, Band. 1895).

Schottländer. — Beitrag zur Kenntniss der Follikelatresie nebst einigen Bemerkungen ueber die unveränderten Follikel in den Eierstöcken der Säugethiere (Arch. f. mikr Anat. Bd 37, 1891).

- Ueber Kern und Zelltheilungsvorgänge im Endothel der entzündeten Hornhaut (Arch. f. mikr. Anat. Bd 31, 1888).
- Schwarz* (E.). — Zur Theorie der Kerntheilung (Virchow's Arch., 1891).
- Sémichon* (L.). — Recherches morphologiques et biologiques sur quelques Mellifères solitaires (Thèse de Doctorat ès-sciences. Paris, 1906).
- Siedlecki* (M.). — Sur le rapport des grégaires avec l'épithélium intestinal (Soc. de Biologie, 26 janvier 1901).
- Simond*. — Contribution à l'étude des hématozoaires endoglobulaires des Reptiles (Ann. de l'Inst. Past., 1904).
- Steinhaus*. — Les métamorphoses et la germination indirecte des noyaux dans l'épithélium intestinal de la salamandra maculosa (Arch. de Physiol., sér. IV, t. II, 1888).
- Stolnikow*. — Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei der Phosphorvergiftung (Arch. f. Anat. und Phys., Abth. f. Phys. suppl., 1887).
- Strasburger* (E.). — Ueber Kern und Zelltheilung im Pflanzenreich, nebst einem Anhang ueber Befruchtung (Histolog. Beiträge, 1888).
- Stricht* (Van der). — Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang (Arch. de Biologie, t. XII, 1892).
- Contribution à l'étude de la forme, de la structure et de la division du noyau (Arch. de Biologie, t. XIV, 1895-1896).
- Le premier amphiaster de rebut de l'ovule de Thysanozoon Brocchi. — Une figure mitotique peut-elle rétrograder ? (Bibl. anat., t. IV, 1896).

- Stroebe.* — Zur Kenntniss verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten (Zeigler's Beitr. Bd. 11, 1887).
- Terre (L.).* — Sur l'histolyse du corps adipeux chez l'abeille (Soc. de Biologie, 17 février 1900).
- Thélohan.* — Sur certains faits de dégénérescence cellulaire (Soc. de Biologie, 1883).
- Vigier (P.).* — Sur l'origine des parasomes ou pyrénosomes dans les cellules de la glande digestive de l'écrevisse (C. R. Ac. des Sciences, t. CXXXII, 1901).
- Virchow (R.).* — Ueber die Theilung der Zellenkerne (Virchow's Arch., II, 1857).
- Verworn.* — Die physiologische Bedeutung des Zellkerns (Pfluger's Arch., XLVIII).
- Weigert.* — Ueber Croup und Diphtheritis (Virchow's Arch. Bd. 72, 1878).
- Winiwarter von.* — Recherches sur l'Ovogenèse et l'Organo-génèse de l'Ovaire des Mammifères : Lapin et Homme (Arch. de Biologie, t. XVII, 1900).
- Ziegler.* — Lehrbuch d. pathol. Anatomie (Bd. I, 1892).
- Ziegler und Obolonsky.* — Experim. Untersuchungen ueber die Wirkung des Arseniks und des Phosphors auf die Leber und die Nieren (Zeigler's Beitr. Bd. 2, 1888).





13



14



15



16



17



18



19



20



21



22

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE (I)

Fig. 1. — La chromatine du noyau a disparu. Ce dernier a perdu la propriété de fixer les colorants basiques. Dans ce cas, le protoplasma et le noyau n'absorbent que les colorants plasmatiques sauf, toutefois, la membrane nucléaire et la région cytoplasmique limitrophe où les couleurs basiques se fixent faiblement (Spermatoocyte de jeune rat).

Fig. 2. — Noyau en caryolyse. Le filament chromatique a disparu et il ne reste plus que quelques grains épars de chromatine, de forme arrondie et dont quelques-uns sont accolés à la membrane nucléaire. Dans un stade plus avancé, les grains de chromatine seraient en partie dissous.

Fig. 3. — Noyau en caryorhexie. Le réseau chromatique s'est d'abord condensé et a abouti à un stade de pycnose : puis, le noyau a éclaté et les fragments dont quelques-uns ont un con-

1. J'ai emprunté les figures 1 à 11 au Mémoire de Bouin (*Arch. d'Anat. micr.*, 1897) : — Glandes sexuelles de jeune cobaye. — La figure 8 est extraite de l'étude de Schmaus et Albrecht (voir Bibliographie). Les figures ayant trait au parasitisme (fig. 13 à 19) sont tirées du Mémoire de Labbé (voir Bibliographie). Les figures se rapportant à la dégénérescence nucléaire chez les végétaux, figure 20 à 22 ont été empruntées à l'excellent travail de L. Matruchot et M. Molliard (voir Bibliographie).

tour polygonal, ont essaimé dans le cytoplasma. Ce qui reste du noyau constitue un bloc irrégulier. La membrane nucléaire a disparu.

Fig. 4, 5 et 6. — Autres formes de noyaux en caryorhexie. Dans ces cas, le noyau s'est fragmenté en petites granulations qui se sont répandues dans le cytoplasma. Quelques-unes s'y présentent sous l'aspect d'une fine poussière et sont parfois disposées en trainées. Ici aussi, la membrane nucléaire a disparu.

Fig. 7 et 8. — Noyaux en dégénérescence vacuolaire. Le noyau de la figure 7 présente une vacuole centrale, comme on en trouve souvent dans le noyau de la cellule hépatique, à la suite de certaines intoxications. La couronne de chromatine qui l'entoure présente elle-même des ébauches de petites vacuoles. — Le noyau de la figure 8 permet d'observer une série de vacuoles donnant à l'élément nucléinien un aspect criblé. On trouve souvent ce genre de noyaux dans les hématies des Batraciens mis en état de souffrance.

Fig. 9, 10, 11 et 12. — Aspects successifs que prennent les noyaux au cours de la pycnose.

Dans la figure 9, le noyau dont la région centrale s'est déjà fortement condensée, laisse voir un réseau chromatique dont les travées sont plus volumineuses qu'à l'état normal.

Dans les figures 10, 11 et 12, les travées du réseau chromatique se resserrent de plus en plus et se soudent enfin en un bloc chromatique de forme arrondie et fixant très énergiquement les colorants basiques.

Fig. 13. — Globule rouge de Lacertien envahi par deux jeunes parasites (*Karyolysus Lacertarum*) provenant de micros-

porozoïtes. Au centre se trouve le noyau du globule, de forme ovulaire.

Fig. 14 et 15. — Globules de Lacertien envahis par jeunes parasites (*Karyolysus Lacertarum*) provenant de macrosporozoïtes.

Fig. 16. — Parasite à un stade plus avancé : il a grandi, s'est déjà creusé une cavité dans le globule et commence à agir sur le noyau qui se place en travers.

Fig. 17. — Grand parasite ayant déterminé l'hypertrophie du globule et la scission du noyau.

Fig. 18. — Grand parasite légèrement recourbé se préparant à s'enkyster. L'un des noyaux résultant de la division de la figure précédente s'allonge considérablement, parallèlement au parasite : l'autre noyau que l'on voit au bas de la figure est en dégénérescence et ne tardera pas à disparaître par le procédé de la disparition simple.

Fig. 19. — Parasite allongé déjà enkysté. Le noyau s'est étiré et présente une portion médiane amincie et des portions terminales renflées qui viennent se recourber sur le parasite.

Fig. 20. — Cellule végétale de *Leucoium vernum* (cellule du nucelle) montrant une vacuolisation très nette du noyau et une condensation très complète de la chromatine autour des vacuoles, à la suite du phénomène du gel.

Fig. 21. — Aspect d'une autre cellule de *Leucoium vernum* à la suite du phénomène du gel. Le noyau est envahi par une grande vacuole que limitent d'un côté la membrane nucléaire et de l'autre, une calotte chromatinienne compacte. Dans le cytoplasma on remarque une grande vacuole située en face de la grande vacuole nucléaire.

Fig. 22. — Noyau du parenchyme vasculaire d'une feuille

fanée lentement à l'air libre (feuille de *Narcissus Tazetta*).
Une série de vacuoles s'observent sur toute la périphérie du noyau. Au centre, se trouve le réseau chromatique très opaque, très condensé et en dégénérescence pycnotique.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
§ 1. — Introduction.....	9
§ 2. — Généralités sur le rôle et la constitution du noyau.....	13
§ 3. — Historique.....	18
§ 4. — Technique.....	28
§ 5. — Division.....	30
CHAPITRE I. — Les altérations du noyau dans le tissu normal	33
§ 1. — Généralités sur les altérations nucléaires..	33
§ 2. — Disparition simple du noyau.....	36
§ 3. — Caryolyse.....	38
CHAPITRE II. — Les altérations du noyau dans les tis- sus pathologiques	51
§ 1. — Disparition simple du noyau.....	51
§ 2. — Caryolyse.....	55
§ 3. — Caryorhexie.....	60
§ 4. — Vacuolisation.....	64
§ 5. — Pycnose.....	67
CHAPITRE III. — Reproduction expérimentale des prin- cipales altérations nucléaires	75

CHAPITRE IV. — Action du parasitisme.....	87
CHAPITRE V. — Les altérations nucléaires chez les végétaux.....	97
CHAPITRE VI. — Résumé.....	105
CHAPITRE VII. — Conclusion.....	115
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	119
EXPLICATION DE LA PLANCHE.....	131

